FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jeanne YVER

Née le 26 mai 1925, à Torigni-sur-Vire (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 1962

Surveillance biologique de la coagulation et de la fibrinolyse dans la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle et hypothermie profonde

Président : M. MARCHAL, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : YVER

Prénom : JEANNE

Date de soutenance : 25 juin 1962

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

YVER (JEANNE) - Surveillance biologique de la coagulation et de la fibrinolyse dans la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle et hypothermie profonde. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 95 *p.*, 11 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1962, *N°* .....).

YVER (JEANNE) - Surveillance biologique de la coagulation et de la fibrinolyse dans la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle et hypothermie profonde. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 95 *p.*, 11 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1962, *N°* .....).

YVER (JEANNE) - Surveillance biologique de la coagulation et de la fibrinolyse dans la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle et hypothermie profonde. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 95 *p.*, 11 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1962, *N°* .....).

YVER (JEANNE) - Surveillance biologique de la coagulation et de la fibrinolyse dans la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle et hypothermie profonde. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 95 *p.*, 11 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1962, *N°* .....).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jeanne YVER

Née le 26 mai 1925, à Torigni-sur-Vire (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 1962

Surveillance biologique de la coagulation et de la fibrinolyse dans la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle et hypothermie profonde

Président : M. MARCHAL, Professeur

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1er ASSESSEUR : Jean VERNE — 2e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales : *Beaujon* : LORTAT-JACOB (J.-L.) — *Cochin* : LÉGER (L.) — *Hôtel-Dieu* : PATEL (J.) — *Pitié* : CORDIER (G.) — *Saint-Antoine* : GOSSET (J.) — *Salpêtrière* : SICARD (A.) — *Tenon* : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales : *Boucicaut* : LENÈGRE (J.) — *Broussais* : SOULIÉ (P.) — *Cochin* : JUSTIN-BESANÇON (L.) ; BROUET (G.) — *Hôtel-Dieu* : BARIÉTY (M.) — *Lariboisière* : SÈZE (S. DE) — *Pitié* : DREYFUS (G.) — *Saint-Antoine* : KOURILSKY (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales : *Baudelocque* : LACOMME (M.) — *Foch* (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :
MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Olivier (G.).

Anatomie pathologique :
Mlle Gauthier-Villars (P.), *pr. s. ch.*; MM. Abelanet (R.); Busser (F.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *m. conf.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie :
MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie :
MM. Barbier (P.); Christol (D.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale :
MM. Baulieu (Et.), *m. conf.*; Bourillon (R.); Cartier (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Kruh (J.); Jérome (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Carcinologie :
MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Dermato-Syphiligraphie :
MM. Civatte (J.); Duperrat (B.).

Electro-Radiologie :
M. Ledoux-Lebard (G.).

Hématologie :
MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie :
MM. Coujard (R.), *pr. s. ch.*; Marois (M.); Racadot (J.).

Hydrologie :
MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène :
MM. Boyer (J.), *pr. s. ch.*; Blancher (G.); Mlle Corre-Hurst (L.); M. Sapin-Jaloustre (H.).

Maladies infectieuses :
MM. Bastin (R.); Dupont (V.).

Médecine légale :
MM. Derobert (L.), *pr. s. ch.*; Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.).

Médecine du travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Obstétrique :
MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Morin (P.); Musset (R.); Robey (M.); Senèze (J.); Sureau (C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie :
MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie :
MM. Judet (R.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.).

Oto-rhino-laryngologie :
MM. Debain (J.); Pialoux (P.).

Parasitologie :
MM. Golvan (Y.); Lapierre (J.).

Pathologie chirurgicale :
MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Cauchoix (J.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dubost (Ch.); Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Lévêque (B.); Loygue (J.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Robert (H.); Thomeret (G.).

Pathologie exotique : M. Schneider (J.).

Pathologie expérimentale :
MM. Benhamou (J.-P.); Berthaux (P.); Boivin (P.); Crosnier (J.); Hartmann (L.); Lœper (J.); Maurice (J.); Mikol (Cl.); Richet (G.).

Pathologie médicale :
MM. Aussannaire (M.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y.); Bricaire (H.); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Laroche (Cl.); Lesobre (R.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nick (J.); Royer (P.); Tourneur (R.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture :
MM. Joseph (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Mande (R.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rossier (A.); Vialatte (J.).

Pharmacologie :
MM. Boissier (J.); Lechat (P.).

Physiologie :
MM. Barres (G.); Dejours (P.); Durand (J.); Girard, *m. conf.*; Hugelin (A.); Scherrer (J.).

Physique médicale :
MM. Chanteur (J.); Gougerot (L.), *m. conf., pr. s. ch.*; Gremy (F.), *m. conf.*; Milhaud (G.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-Cl.); Tubiana (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie :
MM. KREIS (B.); MEYER (A.); RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.); FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.), *m. conf. agr.* ; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.); MARCHE (J.).

Urologie :
MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :
MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.), *pr. s. ch.* ; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :
M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie . . . . . M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale . . . . . M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0102

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Leur vie a été pour moi le plus bel exemple de courage.

En reconnaissance de tous les sacrifices qu'ils se sont imposés.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur MARCHAL

Professeur de la Chaire de Clinique des Maladies du Sang
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur agrégé DUBOST

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Qui a bien voulu nous confier ses opérés et nous aider dans la réalisation de ce travail.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur SAMAMA

Chef de Laboratoire de Coagulation de l'Hôpital Broussais

Qui a bien voulu nous inspirer ce sujet.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour l'intérêt et le soutien qu'il n'a jamais cessé de nous accorder.

A Monsieur le Docteur WEISS

Nous le remercions pour son aide bienveillante dans l'élaboration de cette thèse.

Nous remercions le Laboratoire CHOAY *qui a mis à notre disposition l'inhibiteur de Kunitz*

et nous remercions tout particulièrement l'équipe scientifique du Laboratoire qui a toujours manifesté le plus vif intérêt pour nos recherches et qui nous a aidé à surmonter bien des difficultés techniques.

CHAPITRE I

HISTORIQUE DE LA CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE ET DE SES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES

Dès que furent envisagées les premières tentatives de chirurgie cardiaque, se posa d'abord le problème de la perfusion isolée des organes nobles, tel le cerveau pour lequel une interruption circulatoire entraînait des lésions certaines et irréparables. Les travaux des physiologistes sur la survie des organes isolés allaient servir de base à la conception d'une technique réalisant une circulation extra-corporelle.

Dès 1930, Laurence O'Shanghnesly écrit dans la revue *The Lancet :*

> « La véritable clé du progrès dans le traitement chirurgical des cardiopathies sera obtenue grâce à la mise au point d'une méthode simple et efficace, maintenant la circulation cérébrale, tandis que le cœur sera temporairement " court-circuité ". »

En l'absence d'un tel procédé, la chirurgie cardio-vasculaire se limite jusque vers 1948, outre la commissurotomie mitrale, au traitement de trois types de lésions congénitales : la persistance du canal artériel, la coarctation de l'aorte et la tétralogie de Fallot ; mais pour celle-ci, on ne s'était jamais attaqué aux malformations intra-cardiaques qui la constituent. Les premières tentatives expérimentales, à la recherche d'une machine assurant à la fois la circulation et l'oxygénation du sang, remontent à 1937. Toutes se heurtaient aux mêmes difficultés : formation de mousse, hémolyse des hématies, risque de micro-coagulations et embolies.

En 1954, Lillehei, à Minneapolis, parvient à exclure le cœur d'un opéré par la technique de la circulation croisée, ce qui lui permit de réparer, le premier, sous contrôle de la vue, diverses lésions septales et de réaliser notamment la première cure idéale d'une tétralogie de Fallot. Cette méthode délicate faisait appel à un donneur (il s'agis-

sait, le plus souvent, du père ou de la mère de l'enfant s'ils étaient du même groupe) qui était relié au système circulatoire du patient par des canules plastiques et des pompes. Ces interventions qui représentaient un risque opératoire important pour le donneur, furent peu nombreuses (50 cas).

En 1955, on assiste à la réalisation presque simultanée et à l'utilisation chez l'homme de deux types d'appareils « cœur-poumon » artificiel : celui de GIBBON, très complexe, et celui plus simple de LILLEHEI-DE WALL.

Un peu plus tard, d'autres écoles étudient une méthode de refroidissement et de réchauffement, applicable à la clinique humaine. L'hypothermie profonde (travaux de SEALY aux Etats-Unis, et de DREW en Angleterre)a pour conséquence un ralentissement du métabolisme, donc une réduction considérable de la consommation d'oxygène, ce qui devrait autoriser à un arrêt circulatoire fixé théoriquement à quarante-cinq minutes, ou soixante minutes au-dessous de 15°C.

La combinaison de la circulation extra-corporelle et de l'hypothermie profonde, telle qu'elle est pratiquée au Centre Chirurgical Marie-Lannelongue, se fait grâce au branchement sur la ligne artérielle d'un échangeur de température, ce qui produit la réfrigération interne par apport direct de sang froid dans tout l'organisme.

Cette nouvelle méthode qui associe les deux techniques et un arrêt circulatoire prolongé, en procurant aux chirurgiens un champ opératoire complètement exsangue et immobile, fournissait les conditions d'une réparation plus parfaite et plus rapide d'un nombre croissant de malformations cardiaques. C'est sur cette série opératoire qu'a porté l'essentiel de notre étude.

Très vite, il avait été remarqué par les différents Centres de Chirurgie Cardiaque utilisant la circulation extra-corporelle, avec ou sans hypothermie, avec ou sans arrêt circulatoire et quelle que fût la machine utilisée, qu'il existait un risque hémorragique au niveau des incisions chirurgicales survenant plus ou moins tardivement dans la période suivant immédiatement la perfusion.

Ce saignement d'importance variable peut prendre la forme d'une hémorragie des zones opérées (thorax - dénudation vasculaire) ou d'un syndrome hémorragique généralisé plus ou moins sévère : saignement des points de piqûres, hématomes au niveau des différentes électrodes, hémoptysie. Parfois, l'hémorragie est plus tardive et s'extériorise par les drains péricardiques ou pleuraux. Leur évolution parfois dramatique nous a conduit à entreprendre systématiquement depuis plus d'un an, chez tous les opérés soumis à la circulation extra-corporelle, des recherches sur la cause de ces hémorragies, quelquefois

cataclysmiques. D'ailleurs, dès 1956, SWANN et von KAULLA avaient attiré l'attention sur un certain type d'accidents hémorragiques coïncidant avec une hyperactivité fibrinolytique.

Au début de notre enquête, un cas mortel lié à une intense activité fibrinolytique avec incoagulabilité sanguine, observé par G. MARCHAL, M. SAMAMA, J. MIRABEL, J. VAYSSE, venait confirmer l'intérêt de cette recherche biologique systématique destinée à prévenir autant que possible ces accidents dramatiques. Cet objectif a d'autant plus d'importance que ces accidents hémorragiques constituaient la principale cause de mortalité liée à la perfusion extra-corporelle, et qu'ils apparaissaient de plus accessibles à une nouvelle thérapeutique spécifique depuis l'avènement des agents anti-fibrinolytiques : inhibiteur de Kunitz et acide epsilon-amino-caproïque.

CHAPITRE II

PROTOCOLE OPERATOIRE
PROTOCOLE DES PRELEVEMENTS
CHOIX DES MALADES
REPARTITION DES CAS TRAITES

I. — PROTOCOLE OPÉRATOIRE

La méthode de circulation extra-corporelle utilisée au Centre Marie-Lannelongue au cours de ces interventions, associe :

— la circulation extra-corporelle ;

— l'hypothermie profonde ;

— l'arrêt circulatoire total.

A) LA CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE

Le principe du cœur-poumon artificiel est simple. Il consiste à prélever le sang veineux dans les veines caves ou l'oreillette droite et à le renvoyer directement dans une branche de l'aorte après passage pour oxygénation dans le poumon artificiel.

Sous une anesthésie générale légère, l'opération comporte dans un premier temps : l'introduction des cathéters radiaux, l'un dans la veine, l'autre dans l'artère pour l'enregistrement continu des pressions ; la thoracotomie ; l'exploration des lésions. Avant la mise en place des canules de perfusion, une première dose d'héparine (150 U/kg, soit 1,5 mg/kg) est injectée au malade. Dès que la canulation des gros vaisseaux est terminée, et au moment où est lancée la circulation extra-corporelle, une dose égale d'héparine est injectée à nouveau.

B) L'HYPOTHERMIE PROFONDE

Elle est obtenue grâce à l'échangeur thermique au cours de la première phase de la circulation extra-corporelle par refroidissement énergique du sang circulant. Lorsque la température atteint 10 à 12°C dans le tiers moyen de l'œsophage, on arrête le cœur artificiel : c'est l'arrêt circulatoire.

Après un temps variable, la remise en route de la circulation extra-corporelle sert au réchauffement de l'organisme. Elle prend fin lorsque le réchauffement central atteint 35°C et lorsque le cœur se montre efficace.

C) L'ARRET CIRCULATOIRE

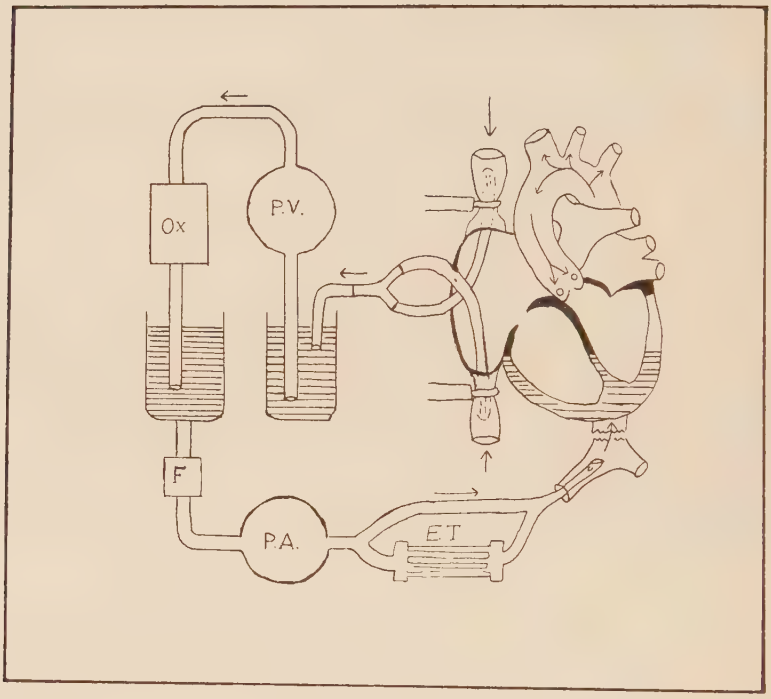
Entre les deux phases de circulation extra-corporelle, il est maintenu le temps nécessaire à la correction de la lésion intra-cardiaque — en principe, quarante-cinq à soixante minutes sans risques d'anoxie irréversible. Mais il est possible de reculer cette limite au prix d'une ou plusieurs recirculations brèves, faites à un débit faible, ce qui a permis parfois un acte chirurgical intra-cardiaque beaucoup plus long (de l'ordre d'une heure et demie), tout en assurant la protection des organes fragiles tels le cerveau et le rein.

II. — PROTOCOLE DES PRÉLÈVEMENTS

Précisons, par rapport aux différents temps de l'opération, la chronologie des examens de laboratoire.

Chez tous les opérés, un examen complet de la coagulation est pratiqué systématiquement quelques jours avant l'intervention. Celui-ci est répété, de même qu'une recherche de l'activité lytique au début de l'intervention. Avant la première injection d'héparine, plusieurs échantillons de sang sont recueillis par le cathéter de l'artère radiale. Nous lui préférons personnellement le cathéter introduit par la veine fémorale, de plus gros calibre et ne présentant pas l'inconvénient de véhiculer du sérum hépariné : il est en effet réservé à l'administration des sérums et autres médications. Ce même examen est répété vingt minutes après l'injection de bromure d'hexodiméthine * antagoniste

(*) Polybrène (Abbott).



Association cœur-poumons artificiel
Echangeur thermique

TABLEAU I

Tests d'exploration de l'hémostase et de la coagulation pratiqués respectivement avant, au cours et après l'intervention

	Quelques jours avant l'opération	*Avant C.E.C.*	*Après C.E.C.*	*Prélèvements supplémentaires*	*Premier jour post-opératoire*
I. — COAGULATION					
Temps de saignement	+				
Consommation de la prothrombine	+				
Temps de coagulation en tube	+	+	+	+	
Plaquettes	+		+		+
Rétraction du caillot	+	+	+	+	+
Temps de Howell	+	+	+	+	+
Temps de thrombine	+	+	+	+	+
Temps de Quick	+	+	+	+	+
Facteurs V, VII, P.V.,	+	+	+	+	+
N.F.	+				+
II. — LYSE					
Lyse caillot sanguin		+	+	+	
Lyse caillot plasmatique		+	+	+	
Lyse caillot euglobulines (épreuve von Kaulla)		+	+	+	
Fibrine	+	+	+	+	
Thromboélastogramme		+	+	+	
Test de Paleirac		+	+	+	
Test à l'urokinase		+	+	+	

serait souhaitable

stœchiométrique de l'héparine. Chez quelques malades, nous avons renouvelé des bilans de lyse dans les heures qui suivent la fin de l'intervention. Le tableau suivant énumère les tests d'exploration de l'hémostase et de la coagulation pratiqués chez ces opérés.

III. — CHOIX DES MALADES RÉPARTITION DES CAS TRAITÉS

Notre étude a porté au cours de ces dix-huit derniers mois sur 143 opérés, porteurs de cardiopathies sévères, justifiables de la C.E.C. associée à l'hypothermie profonde. Ces 143 cas se répartissent de la façon suivante :

— C.I.A.	10
— C.A.V.	8
— Trilogie de Fallot et sténose pulmonaire	18
— C.I.V.	39
— C.I.V. + C.I.A.	4
— Communication oreillette droite - ventricule gauche	1
— Tétralogie de Fallot	27
— Pentalogie de Fallot	8
— Sténose aortique	16
— Anévrisme du sinus de Valsalva	3
— Coronarite ostiale	2
— Divers	7
Total :	143 malades

Le sexe, l'âge, les traitements antérieurs ne nous ont pas semblé avoir d'incidence importante et ne seront donc pas rapportés.

CHAPITRE III

ANALYSE DE LA LITTERATURE CONCERNANT LES HEMORRAGIES EN CHIRURGIE CARDIAQUE

Depuis l'utilisation de la circulation extra-corporelle en chirurgie cardiaque, un des problèmes les plus préoccupants a été les désordres de coagulation qu'entraînait le passage du sang à travers le circuit pompe-oxygénateur et le recours à une héparinisation massive pour maintenir l'incoagulabilité totale du sang dans le circuit extra-corporel. Mais cette incoagulabilité n'évite pas les altérations que subissent notamment les plaquettes et certains facteurs de coagulation dans le circuit artificiel. En effet, l'adhésivité des plaquettes aux parois étrangères, la défibrination éventuelle du sang, l'activation du facteur contact sont autant de modifications induites par le passage du sang au contact d'une paroi non vasculaire. L'influence, dans l'altération de ces facteurs, des différents matériaux utilisés dans la construction de l'appareil (plastiques, métaux, caoutchouc) a fait l'objet de plusieurs travaux : SEPTI, Ph.-Ch. FREI ont montré la particulière sensibilité des plaquettes, de la prothrombine, du complément, à l'action traumatique exercée par ces substances. Une mauvaise neutralisation en fin de perfusion a pu être mise en cause comme facteur surajouté pour contribuer au risque hémorragique. Après l'usage du « cœur-poumon » artificiel, le premier souci du chirurgien est de rétablir une coagulabilité normale chez son opéré. Le problème de la dose d'antidote à injecter a fait l'objet de nombreuses recherches. Plusieurs méthodes donnent une indication précise de la quantité de protamine ou de « polybrène » à injecter pour neutraliser l'héparine circulante, par exemple l'index de protamine d'Allen.

Certaines équipes chirurgicales injectent une dose initiale calculée en fonction de la quantité d'héparine circulante en fin de perfusion. C'est ainsi que C. RABY, J.L. HAPPERT, P. MATTEI, C. CORNU, H. PERROT, M. SERVELLE contrôlent la neutralisation, en pratiquant

cinq minutes après l'injection de protamine, un temps de thrombine, et un temps de Howell, sur un prélèvement de sang citraté. Si, pour ces deux tests, on trouve des temps voisins de ceux du témoin, ils admettent qu'une neutralisation parfaite a été réalisée. Dans le cas inverse, on administre une nouvelle dose de protamine, dont on contrôle à nouveau l'efficacité par les tests précédents. L'hypocoagulabilité que pourrait entraîner l'injection d'une quantité trop importante de protamine complique également un peu ce problème de la neutralisation de l'héparine à la fin de la circulation extra-corporelle. Dans le cadre de notre surveillance, l'antidote utilisé était le « polybrène » qui neutralise plus d'héparine que la protamine à même dose, mais aurait des effets secondaires plus marqués selon Herbert A. Perkins, G. Perkins, F. Gerbode.

Bien plus, certains auteurs (James C. Peden Jr and James A. Mc Farland) ont constaté que peu de temps après la neutralisation correcte de l'héparine par l'un ou l'autre de ces deux antidotes, vérifiée biologiquement, on assistait à une réapparition d'héparine libre circulante (Heparin-Rebound). Ils attribuent ce phénomène à un stockage extra-vasculaire de l'héparine dans les tissus, secondairement libérée et reprise par la circulation *. Ceci a conduit certains chirurgiens à administrer l'antidote à un taux une fois et demie égal à celui de l'héparine administrée en début d'intervention.

D'autres équipes répètent le contrôle de la coagulabilité par les épreuves du temps de coagulation et du temps de thrombine, et pratique éventuellement une seconde injection de polybrène. Enfin, l'influence de l'héparine sur le système fibrinolytique a été parfois évoquée, mais les résultats avancés sont contradictoires. Selon von Kaulla et Mc Donald, de fortes concentrations d'héparine inhiberaient la fibrinolyse, au contraire des faibles concentrations qui favoriseraient ce phénomène. Pour d'autres, elle est sans influence (Niewiarowski).

D'autres raisons ont été avancées pour expliquer le mécanisme de ces hémorragies mystérieuses de la chirurgie cardiaque :

— la thrombocytopénie ;
— la défibrination ;
— les anticoagulants circulants ;
— les déficits en facteur anti-hémophilique ;
— les déficits en facteurs du complexe prothrombinique ;
— une hyperactivité fibrinolytique.

(*) D'autres hypothèses ont été émises. Il pourrait s'agir d'un anticoagulant héparinoïde d'origine endogène, libéré pendant le réchauffement, ou à la suite d'un état de choc comme l'ont montré les expériences de Wolf sur le chien.

I. — LA THROMBOCYTOPÉNIE

Elle serait avant tout induite par la pompe. Elle est constante, de taux variable (30 à 40 % de sa valeur initiale). Elle serait due à la retenue d'agrégats de plaquettes dans le filtre. Une des raisons de cette agrégation serait la libération par les globules rouges, sous l'effet de contact avec les surfaces étrangères, d'un facteur R, qui même à des taux très bas, augmente l'adhésivité et l'agrégation des plaquettes (Owren). Cette dernière serait réversible et les plaquettes réapparaîtraient à la fin de la perfusion. Cette thrombocytopénie est retrouvée, que le sang soit frais ou conservé, mais elle serait plus marqué dans le cas de sang recueilli sur l'héparine ou EDTA. Elle persiste tout le long de la perfusion et s'accentue si le sang est refroidi (A.A. Sharp, B. Excell, E. Salzman, O. Thorup). A la fin de la perfusion, le taux des plaquettes tend à remonter en deux heures, mais jamais au taux initial.

D'autres auteurs (M. Verstraete, A. Amery, C. Vermylen) ont tenté d'expliquer différemment cette thrombocytopénie : ils pensent qu'une injection trop lente de protamine serait responsable d'une baisse tardive des plaquettes. Pour Sharp, une héparinisation trop modérée favoriserait l'agrégation et la métamorphose visqueuse des plaquettes. Il pense que des doses de 10 à 20 milligrammes par 100 millilitres seraient suffisantes pour préserver leur intégrité, ce qui correspond à l'injection de : 15 mg par kg, soit cinq fois la dose actuellement utilisée. Pour les sangs des donneurs recueillis sur héparine, on pense que l'adsorption de cette dernière à la surface des plaquettes les rendraient thrombasthéniques.

II. — LA DÉFIBRINATION

Il existe classiquement une chute et peut-être même une altération du fibrinogène circulant en fin de perfusion liée à une défibrination modérée dans l'appareil, comme l'atteste parfois la fibrine retrouvée au niveau des filtres.

Dans le cadre de la chirurgie cardiaque, cette fibrinopénie pourrait également résulter d'une coagulation intra-vasculaire importante selon un mécanisme assez voisin de celui décrit en obstétrique. Elle pourrait être favorisée par une fibrinopénie de départ. Elle est rarement suffisamment importante pour être rendue responsable d'une hémorragie sévère.

III. — LES ANTICOAGULANTS CIRCULANTS

La protéolyse du fibrinogène provoque l'apparition de deux anticoagulants différents, comme l'ont démontré les travaux expérimentaux de l'Ecole polonaise :

— l'antithrombine VI (Niewiarovski et Kowalski). Sa présence se traduit par l'allongement du temps de thrombine qui devient ainsi un témoin indirect de la fibrinolyse, une fois éliminé le rôle éventuel d'une neutralisation insuffisante de l'héparine ;

— un inhibiteur de la thromboplastinoformation, I.G.T. (Niewiarovski). Cet anticoagulant inhibe donc la formation de la thromboplastine, l'action de la thrombine sur le fibrinogène et sa transformation en fibrine. Les anticoagulants n'apparaissent que dans les fibrinolyses graves, comme nous aurons l'occasion de le voir au cours de l'analyse de nos résultats.

Von Kaulla et Swan considèrent dans leur article princeps, les anticoagulants circulants comme étant, avec la fibrinolyse, les principales causes d'incidents hémorragiques pendant les opérations cardiaques utilisant le cœur-poumon artificiel. Ils ont essayé d'établir une relation diagnostique ou même pronostique entre les allongements du temps de thrombine et les dysfonctionnements cardio-vasculaires per ou post-opératoires susceptibles d'être rencontrés en chirurgie cardiaque.

Tantôt l'action de cet anticoagulant était corrigée par le sulfate de protamine, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, tantôt elle ne l'était pas ou très imparfaitement.

D'autre part, l'allongement du temps de thrombine coïncidait parfois avec une exagération de l'activité fibrinolytique, et lorsque ces deux anomalies coexistaient, le syndrome hémorragique était plus fréquent.

Enfin, cet allongement du temps de thrombine existait parfois avant toute intervention dans les tétralogies de Fallot.

Le temps de thrombine semble être un excellent moyen pour déterminer la tendance à saigner, mais les auteurs s'interrogent quant à la nature de cet anticoagulant. S'agit-il de l'anticoagulant de « Shanberge » ? S'agit-il de l'antithrombine VI susceptible d'être libérée lors d'une protéolyse ; Cependant, les auteurs ont observé des allongements du temps de thrombine sans mettre en évidence une fibrinolyse.

IV. — LES DÉFICITS EN FACTEUR ANTI-HÉMOPHILIQUE

Matzke a mis en évidence chez un petit nombre de patients qui présentaient un saignement anormal, une hypocoagulabilité secondaire suivant la protaminisation, après circulation extra-corporelle, plus ou moins longue et ne répondant pas ou peu à la réinjection de protamine, mais influencée favorablement par l'administration de facteur IX.

Cependant le temps de céphaline qui était le test utilisé pour mesurer le taux du facteur IX, a été l'objet de critiques sévères (Biggs), étant influencé par de nombreux autres facteurs de la coagulation, et peu propre à mesurer électivement une déficience en facteur anti-hémophilique B. Il devient alors difficile d'établir une relation entre cette anomalie et la tendance à saigner.

V. — LES DÉFICITS EN FACTEURS DU COMPLEXE PROTHROMBINIQUE

Ces facteurs sont le plus souvent initialement et modérément abaissés, mais notons qu'après la perfusion, il n'y a pas ou peu de changement du temps de Quick qui est une mesure globale des facteurs V, VII, X et de la prothrombine ; toutefois, cette éventuelle diminution a été interprétée comme une consommation de ces facteurs, à la suite d'une activation de la coagulation du sang sous l'influence du contact avec des surfaces étrangères. Un tel processus peut être à l'origine d'une hypofibrinogénémie (R. Holemans, C. Vermylen, M. Verstraete); l'abaissement isolé des facteurs n'a jamais pu être rendu responsable d'un syndrome hémorragique, mais associé à d'autres anomalies, il peut représenter un facteur surajouté favorisant le saignement.

VI. — L'HYPERACTIVITÉ DU SYSTÈME FIBRINOLYTIQUE

Ce sont von Kaulla et Swann qui, en 1957, ont les premiers attiré l'attention sur la survenue possible d'une fibrinolyse hémorragique au cours de la chirurgie cardiaque. Mais depuis leur observation prin-

ceps, le rôle de la fibrinolyse dans la genèse des hémorragies per ou post-opératoires a été retrouvée par certains auteurs (C. Sharr, Hougie, Thies), alors que d'autres ne l'ont qu'exceptionnellement ou jamais rencontrée (Perkins, Thouverez, Du Caylar).

Parmi les auteurs qui ont pu vérifier biologiquement une hyperactivité fibrinolytique, plusieurs ont noté qu'elle ne coïncidait pas toujours avec un syndrome hémorragique. C. Hougie a insisté sur ce point, ainsi que Sharp et I.W. Brown et collaborateurs.

Verstraete établit une relation entre l'incidence d'une fibrinolyse et la vitesse de la machine cœur-poumon.

En résumé, ces travaux tendent à montrer que plusieurs mécanismes peuvent expliquer la tendance aux hémorragies, et notamment une mauvaise neutralisation de l'héparine à laquelle se surajoutent des déficits quantitatifs ou peut-être même qualitatifs de différents facteurs de la coagulation (facteurs du complexe prothrombinique, fibrinogène, facteurs anti-hémophiliques) et plus particulièrement des plaquettes.

La nécessité d'une neutralisation correcte de l'héparine est démontrée, elle est réalisée avec succès par la plupart des équipes chirurgicales.

Il nous a semblé, par contre, que le rôle d'une exagération de l'activité fibrinolytique, négligé par de nombreux auteurs, diversement apprécié par d'autres, méritait une étude systématique plus poussée.

Aussi, nos tests d'exploration ont tout particulièrement été orientés vers le dépistage des anomalies du système fibrinolytique.

L'analyse du système fibrinolytique repose sur la connaissance encore imparfaite, bien que s'étant considérablement enrichie au cours des dernières années, des facteurs de la fibrinolyse et de leur rôle respectif.

Aussi, avant d'aborder l'analyse biologique de la fibrinolyse en chirurgie cardiaque, il nous paraît utile de résumer très brièvement, dans un chapitre préliminaire, les principales notions physiologiques et l'ensemble des acquisitions relatives à ce système.

CHAPITRE IV

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DE LA FIBRINOLYSE

L'ACTIVITÉ FIBRINOLYTIQUE

La fibrinolyse est un phénomène enzymatique observé depuis longtemps et dont l'étude a connu ces dernières années un essor tout particulier.

On peut considérer la fibrinolyse comme étant la quatrième étape de la coagulation :

— Thromboplastinoformation.
— Thrombinoformation.
— Fibrinoformation.
— Fibrinolyse.

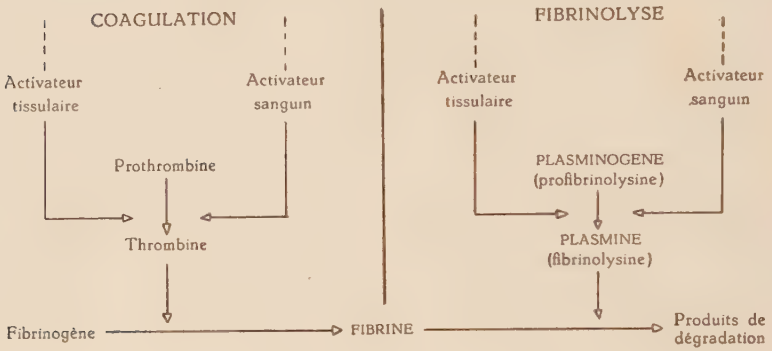
« La coagulation fait la fibrine, la fibrinolyse la détruit. » (KOLLER.)

L'organisme possède donc à l'égard de ces caillots indésirables un moyen de les liquéfier. Ce rôle est assuré par les enzymes tissulaires et plasmatiques. Leur potentiel d'activité lytique est très grand. L'un deux, la plasmine, s'il est activé dans sa totalité, est capable de digérer tout le fibrinogène sanguin.

Ce système physiologique possède donc un rôle opposé à celui de la coagulation. Cependant KOLLER a insisté sur le fait qu'il existait pour ces deux fonctions une assez grande similitude de faits. Chacune conduit à la formation d'un enzyme protéolytique, thrombine ou fibrinolysine, formé à partir d'un précurseur inactif plasmatique : prothrombine et profibrinolysine ou plasminogène. Leur activation peut se faire selon deux voies différentes : tissulaire ou plasmatique (voir *schéma* de Koller, ci-après). Enfin, chacun possède un inhibiteur dirigé contre l'enzyme actif et non contre les facteurs isolés du système. Il existerait au moins deux antiplasmines naturelles, l'une d'action rapide, l'autre agissant lentement, et éventuellement des inhibi-

teurs tel : l'antistreptokinase dont l'existence est liée à des phénomènes d'immunisation suivant, par exemple, une infection antérieure à streptocoques. Nous savons actuellement que de multiples causes peuvent induire une activité fibrinolytique spontanée.

SCHÉMA DE KOLLER



Nos connaissances théoriques relatives à ce phénomène remontent à la fin du XVIII[e] siècle (MORGAGNI, 1769).

En 1889, DENYS et MARBAUX montrent qu'on peut faire apparaître dans le sérum une activité protéolytique par addition de chloroforme. L'addition d'un sérum non traité permet d'inhiber cette réaction. Le chloroforme révèlerait le facteur protéolytique normalement présent dans le sang, en détruisant l'inhibiteur.

Mais c'est au physiologiste français DASTRE, en 1893, que revient le mérite d'avoir créé le terme de fibrinolyse pour expliquer qu'il s'agissait d'un processus de digestion de la fibrine et non d'une simple dissolution, admettant ainsi l'existence d'une enzyme fibrinolytique.

En 1906, MORAVITZ montre que le sang incoagulable des sujets frappés de mort subite lyse le caillot sanguin d'un sujet normal, et démontre que cette incoagulabilité est liée à l'absence de fibrinogène. JUDIN, en 1936, en Russie, mettra à profit ce phénomène pour l'organisation d'une banque de sang.

En 1907, OPIE et BERKER reprenant les travaux de HEDIN, trouvèrent que la fraction globulinique du plasma, obtenue par précipitation saline, possédait une activité protéolytique spontanée, qui était inhibée par la fraction albumine.

En 1933, Tillett et Garner isolent à partir d'un filtrat de streptocoque bêta hémolytique, un enzyme protéolytique actif vis-à-vis d'un caillot plasmatique humain. Ils le nomment « fibrinolysine ».

En 1941, Milstone démontre que les filtrats ne sont fibrinolytiques à l'égard du fibrinogène bovin qu'en présence d'une globuline plasmatique : une euglobuline précipitable à pH 5,2. C'est cette observation qui est à la base de la technique d'étude de la lyse du caillot des euglobulines.

En 1944-1945, différents auteurs : Kaplan, Christensen, Mac Leod, démontrent que le plasma renferme un précurseur d'enzyme et propose ensuite la première équation du processus fibrinolytique. Ils nomment « streptokinase » l'activateur, et « plasmine » l'enzyme actif responsable de la fibrinolysine, et « plasminogène » son précurseur inerte.

Puis suivit une très abondante littérature sur la présence d'enzymes protéolytiques et fibrinolytiques dans différents extraits tissulaires. Mais c'est Astrup et ses collaborateurs (1947) qui montrèrent que ces extraits tissulaires renfermaient un activateur du plasminogène qu'ils appelèrent « fibrinokinase ».

En 1953-1955, Mullertz et Lassen montrent que la réaction est en réalité plus complexe. Ils démontrent que la streptokinase n'agit pas directement sur le plasminogène, mais par l'intermédiaire d'un proactivateur qu'elle transformerait en activateur. On peut donc écrire schématiquement :

$$\text{Proactivateur} + \text{Streptokinase} \longrightarrow \text{Activateur}$$
$$\text{Plasminogène} + \text{Activateur} \longrightarrow \text{Plasmine} \longleftarrow \text{Antiplasmines}$$

La réaction semble être de nature stœchiométrique et non catalytique ; l'existence de ce proactivateur comme facteur inactif du plasma humain fut longtemps discutée. Elle est maintenant généralement acceptée, mais on discute encore pour savoir s'il s'agit d'un facteur autonome ou s'il fait partie intégrante de la molécule de plasminogène humain. Le plasma humain contiendrait des taux très élevés de proactivateur et relativement peu de plasminogène. La réaction proactivateur - streptokinase serait de nature stœchiométrique, tandis que l'activation du plasminogène serait enzymatique.

En 1954, Astrup et ses collaborateurs démontrent que l'activation du plasminogène peut se faire selon deux mécanismes : soit directement par fibrinolyse locale à partir d'un activateur tissulaire, soit indirectement par un système proactivateur - activateur agissant par

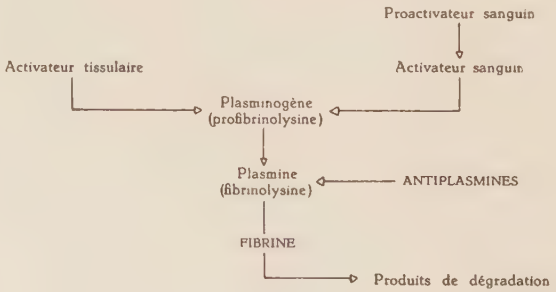
voie sanguine. On a trouvé le proactivateur et l'activateur dans le sang, dans le lait, dans les larmes, dans l'urine *.

La streptokinase agirait sur la formation des activateurs sanguins. Nous avons rapporté à ce sujet les observations de TILLETT qui aboutirent à la découverte de cet agent fibrinolytique et qui sont responsables depuis peu de temps de son application thérapeutique par voie intra-veineuse dans le traitement des affections thrombo-emboliques.

Une grande date dans l'histoire de la fibrinolyse est aussi l'isolement, à partir de l'urine, d'un activateur de la fibrinolyse : l'*urokinase*. Celle-ci est capable de transformer directement le plasminogène en plasmine. L'urokinase n'est peut-être que la forme d'élimination urinaire de l'activateur sanguin.

L'étude de la fibrinolyse locale a été reprise en 1958-1959 par TODD. L'auteur, partant de la théorie de DUGUID, que la thrombose, phénomène local, peut, entre autres causes, être due à une défaillance du système fibrinolytique local, donc à une rupture d'équilibre entre les deux mécanismes antagonistes, fut amené à démontrer l'existence et à tester le chef de file de ce système : l'activateur tissulaire. TODD étudia ce facteur par la méthode des plateaux de fibrine : il fit incuber sur un substrat de fibrine des fragments de tissus. Le plasminogène, pro-enzyme normalement présent dans le fibrinogène, était converti par l'activateur en enzyme actif : la plasmine, dont l'activité protéolytique se traduisait par une aire de lyse mesurable, mais variable selon les tissus. A la suite de travaux plus complexes, il montra que dans tous les tissus, l'activité fibrinolytique est concentrée dans l'*endothélium* des vaisseaux sanguins, mais qu'elle varie selon la structure histologique de ces tissus. L'endothélium des veines produirait une activité fibrinolytique moindre que celui des artères.

Le schéma actuel de la fibrinolyse est le suivant :



(*) Certains tissus (poumon, utérus, prostate) sont particulièrement riches en activateurs tissulaires et susceptibles d'engendrer une fibrinolyse locale, s'ils sont libérés lors d'une lésion au niveau de ces organes ; ils peuvent même passer dans le torrent circulatoire et provoquer une fibrinolyse générale.

A l'état physiologique, ces différents facteurs réalisent un certain équilibre, mais une variété extrême d'éléments sont susceptibles de le rompre et d'être ainsi à l'origine d'une hyperactivité lytique :

— soit en produisant de la plasmine libre ;
— soit en libérant des activateurs tissulaires plasmatiques ;
— soit en diminuant le taux des inhibiteurs.

L'exploration biologique a donc pour but :

1° De dépister le plus précocement possible l'existence d'une activité lytique anormale.

2° D'en préciser le mécanisme à l'aide de dosages sélectifs des principaux facteurs du système fibrinolytique.

CONSÉQUENCES CLINIQUES

Si les travaux se sont ainsi multipliés au cours des cinquante dernières années, les premières observations cliniques établissant la responsabilité de la fibrinolyse dans les états hémorragiques sont de date beaucoup plus récente (1945). Elles mettent en évidence l'existence d'une activité fibrinolytique associée à un syndrome hémorragique du post-partum, à des cirrhoses, à des toxémies gravidiques, à des décollements prématurés du placenta, à des phénomènes d'incompatibilité sanguine. Plus récemment, comme nous l'avons déjà souligné, de tels accidents hémorragiques ont été observés en chirurgie pulmonaire, en chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle, et tout particulièrement dans la chirurgie de l'hypertension portale où ils représentent un risque opératoire important.

Si le rôle de la fibrinolyse dans certains états hémorragiques est maintenant bien établi, son exploration et son interprétation posent encore de nombreux problèmes, d'autant plus importants que l'audace des chirurgiens, justifiée par les progrès de la réanimation, rend moins exceptionnels des accidents et impose au biologiste de savoir les détecter rapidement. En effet, la précocité du diagnostic est une des conditions essentielles du succès thérapeutique.

L'obligation de bilans biologiques dans le but de dépister une activité fibrinolytique nécessite de revoir et d'expérimenter les différentes techniques proposées.

CHAPITRE V

DEPISTAGE BIOLOGIQUE DE LA FIBRINOLYSE LES PRINCIPALES TECHNIQUES

Principales techniques

I. — MISE EN ÉVIDENCE D'UNE ACTIVITÉ LYTIQUE SPONTANÉE

Tous les degrés de fibrinolyse peuvent se voir : depuis l'incoagulabilité sanguine, en présence de thrombine par afibrinogénémie complète, qui en est le stade ultime, jusqu'à la fibrinolyse fruste que seules des techniques sensibilisées permettent de mettre en évidence.

A) Le premier cas, qui constitue l'urgence type, correspond à l'incoagulabilité sanguine, en présence de thrombine, constatée *in vitro* en salle d'opérations par exemple. Cette épreuve démontre l'absence de fibrinogène et déclenche la thérapeutique substitutive. Il est peut-être préférable d'opérer la réaction en présence de thrombine calcique pour éliminer le cas exceptionnel de discalcémie hémorragique par excès de citrate et, par conséquent, manque de calcium, et que l'on peut rencontrer très exceptionnellement au cours des transfusions rapides et massives de sang citraté. Le biologiste doit ensuite rechercher l'existence d'une activité lytique du sang étudié vis-à-vis d'un caillot standard pour différencier la disparition du fibrinogène par fibrinolyse de celle par coagulation intra-vasculaire massive et aboutissant à la consommation de tout le fibrinogène circulant.

B) Bien plus souvent, le sang est normalement coagulable. Parfois, on note un allongement du temps de coagulation ou paradoxalement un raccourcissement, mais il existe une exagération de l'activité fibrinolytique que différentes techniques permettent de mettre en évidence.

Il faut savoir que l'activité fibrinolytique doit toujours être recherchée le plus rapidement possible après le prélèvement de sang, car son activité s'abaisse rapidement au cours de la conservation, même à

+ 4°C. Il faut, en outre, insister sur le fait que des modifications apparemment minimes des conditions opératoires (pH, force ionique par exemple) peuvent avoir une répercussion disproportionnée sur le temps de lyse mesurée.

1) Observation de la lyse d'un caillot de sang total coagulé spontanément

Cette épreuve est réalisée au bain-marie à 37° C dans des tubes à hémolyse stériles flambés à la flamme d'un bec bunsen ou rincés au sérum physiologique avant l'emploi. Le temps de fibrinolyse physiologique est > 72 heures.

Dans l'éventualité d'une hyperactivité lytique, la coagulation s'effectue dans des délais normaux, ou plus brefs pour être suivie au bout d'un temps variable (quelques minutes à quelques heures) d'une redissolution du caillot. Elle est à distinguer de la pseudo-lyse par hyperrétractilité ou fibrinopénie primitive qui aboutit à la formation d'un petit caillot stable au cours du temps, avec, se déposant au fond du tube, un important culot d'hématies pouvant faire penser à un début de redissolution du caillot. Parfois même, le caillot se détache et tombe au fond du tube, simulant une lyse. La filtration sur gaze permet d'éviter cette erreur grossière.

2) Observation de la lyse d'un caillot plasmatique

L'épreuve est réalisée au bain-marie à 37° C en surveillant le caillot obtenu par recalcification d'un plasma oxalaté (temps de Howell), la redissolution se traduit par un éclaircissement total du liquide. Par comparaison avec l'épreuve précédente, le temps de lyse se trouve raccourci et la lecture est en général facilitée. Cette accélération de l'activité lytique est liée très vraisemblablement à la dilution des inhibiteurs réalisée lors de la recalcification. Normalement, la redissolution du caillot n'est pas même amorcée à la soixante-douzième heure. Un temps de lyse fortement raccourci (inférieur à huit heures par exemple) peut être tenu pour responsable d'un saignement anormal. Les fibrinolyses cataclysmiques s'accompagnent d'un temps de lyse inférieur à une heure.

3) Observation de la lyse spontanée d'un caillot plasmatique ou sanguin coagulé par la thrombine

Les caillots sont obtenus à partir de 0,9 ml de sang oxalaté que l'on coagule par addition de 0,1 ml d'une solution de thrombine à 10 U/ml en tampon véronal de Michaelis pH 7,4, ou en soluté physiologique.

Ce procédé permet une coagulation immédiate, ce qui raccourcit d'autant la mesure du temps de lyse. De plus, l'addition de thrombine est souvent indispensable à l'obtention du caillot dans l'éventualité d'un sang hépariné.

Il faut tenir compte dans ces expériences de la présence éventuelle d'activateurs du système lytique dans certaines préparations de thrombine d'origine bovine. Vérifier sur un sang témoin l'absence d'activité lytique du lot de thrombine utilisée.

— *Remarque :* selon FLETCHER, la coagulation par la thrombine en présence de Ca^{++} retarderait la lyse : les ions Ca^{++} rendraient le fibrinogène et la fibrine plus résistants à l'action des enzymes protéolytiques.

4) OBSERVATION DE LA LYSE D'UN CAILLOT SENSIBILISÉ PAR L'ADJONCTION DE SÉRUM HUMAIN INACTIVÉ (Technique de DAUSSET et coll.)

Cette technique simple consiste à recueillir directement 1 ml de sang veineux dans 2 tubes contenant respectivement 2 et 3 ml d'une dilution au 1/4 en solution tampon-phosphatée pH 7,2 d'un sérum inactivé par chauffage à 56° C pendant trente minutes provenant d'un donneur de groupe AB, donc compatible avec tous les sangs à examiner.

Les tubes sont agités par retournement et portés au bain-marie à 37° C. Normalement, la lyse ne survient qu'après quatre-vingt-seize heures ; la lyse pathologique est fortement accélérée par ce procédé.

— *Remarque :* le réactif utilisé ici, réparti en tubes à hémolyse sous des volumes de 2 et 3 ml, est conservé à — 20° C pendant de nombreuses semaines.

LA THROMBODYNAMOGRAPHIE

Elle permet un enregistrement automatique du phénomène de lyse qu'elle objective soit par une image en fuseau pathognomonique, soit par une droite dans le cas extrême d'incoagulabilité sanguine. Le temps de lyse est donné par la conversion en minutes de la mesure faite en millimètres de la fin de « r » au point de rassemblement des deux branches, en tenant compte du fait que 2 millimètres sur le papier correspondent à une minute.

Elle renseigne, en outre, sur la vitesse de coagulation (hypo ou hypercoagulabilité) jugée par la constante « r + k » et sur le couple fibrinogène - plaquettes qui influence proportionnellement l'amplitude

des diagrammes (*fig. 1*). Enfin, elle perfectionne tous les essais *in vitro* en apportant une mesure objective précise : étude de l'activité lytique résiduelle du plasma que permet le mélange en proportions variables de plasma normal et de plasma pathologique (*fig. 2* et *3*). Elle apporte de précieux renseignements à la conduite de la thérapeutique substitutive. Elle permet l'étude de l'action d'un inhibiteur antifibrinolytique sur le plasma pathologique et des doses utiles à la neutralisation de l'activité lytique par l'introduction de doses variables de l'inhibiteur sous un volume de 0,05 ml par exemple à 0,20 ml de plasma pathologique. Le mélange est ensuite recalcifié dans les conditions habituelles (*fig. 4*).

Enfin, l'enregistrement du plasma pathologique convenablement déplaquetté objective le rôle encore imparfaitement élucidé joué par les plaquettes dans la fibrinolyse, en particulier leur fonction inhibitrice liée à l'antiplasmine dont on ne sait si elle est adsorbée à leur surface ou d'origine purement plaquettaire et indépendante d'antiplasmines plasmatiques. Le temps de lyse obtenu au thrombodynamogramme sur plasma déplaquetté est notablement raccourci par rapport au temps de lyse du même plasma non déplaquetté (*fig. 5*). De plus, sur plasma déplaquetté, le phénomène éventuel de parafibrinolyse par hyperrétractilité n'existe plus et la confusion avec une fibrinolyse est alors impossible. Mais s'il existe une fibrinolyse, l'image caractéristique est retrouvée en P.R.P. et en P.D.P.

Un dernier point à l'avantage de la méthode thrombodynamographique est l'enregistrement d'images très particulières traduisant la coexistence anarchique des deux phénomènes de coagulation et de fibrinolyse avec parfois réapparition d'un nouveau coagulum. Ce phénomène, déjà signalé par Beller et très bien objectivé par la méthode thrombodynamographique, peut être plus ou moins marqué. Nous en avons récemment observé un exemple d'une rare intensité (*fig. 6*).

II. — OBSERVATION DE LA LYSE DU CAILLOT DES EUGLOBULINES

Plusieurs auteurs (Milstone, von Kaulla, Niewiarovski) ont étudié cette méthode *. Les euglobulines représentent une fraction protéinique du plasma (10 % des protéines totales du plasma). Elles contiennent presque en totalité le plasminogène, le facteur V et le facteur

(*) En bref, on soustrait les activateurs du système fibrinolytique à l'action antagoniste des inhibiteurs, ce qui permet de raccourcir le temps de lyse normal.

anti-hémophilique A, et à des taux variables mais toujours réduits, le fibrinogène (25 %), le facteur VII (20 %) et le facteur anti-hémophilique B (traces). Elles renferment seulement des traces d'anti-plasmines.

1) Technique de Kowarzyk et Buluk modifiée par Niewiarovski

Cette technique est très voisine de la technique proposée par Milstone.

Les euglobulines sont précipitées à partir du plasma oxalaté dilué au 1/17e en eau distillée (0,5 ml de plasma + 8 ml d'eau distillée) et porté à pH 5,3 en ajoutant 0,15 ml d'une solution d'acide acétique à 1 %. Abandonner à + 4° pendant trente minutes, puis centrifuger pendant cinq minutes à grande vitesse. Le précipité d'euglobulines obtenu après centrifugation est repris par 1 ml de tampon boraté de Palitsch et coagulé par 0,1 ml de thrombine calcique.

Dans certains cas, on observe une coagulation spontanée des euglobulines. Pour éviter ce phénomène, on peut redissoudre le culot des euglobulines en ajoutant du citrate de sodium à 4 % au tampon boraté (1 volume de citrate pour 3 volumes de tampon).

2) Technique de von Kaulla

La technique consiste à précipiter les euglobulines d'un plasma oxalaté dilué au 1/16e en eau distillée (1 ml de plasma + 15 ml d'eau distillée) par acidification à pH 5,2 réalisée en envoyant à la surface du liquide un courant de CO_2, tandis qu'on agite régulièrement l'erlenmeyer sans provoquer de mousse. L'action du CO_2 est poursuivie pendant quatre minutes. Le pH doit se trouver abaissé à pH 5,2-5,3, ce qu'il est facile de vérifier. Précisons ici un détail de prélèvement. Selon Monany Buckell, il faut bannir l'emploi du citrate comme anticoagulant et lui préférer l'emploi d'oxalate (ceci a été discuté depuis).

Le précipité d'euglobulines, séparé par centrifugation pendant cinq minutes à grande vitesse, est repris par 1 ml d'une solution au 1/4 de tampon de Michaelis dans du sérum physiologique. Pour éviter la coagulation parfois spontanée des euglobulines, on ajoute dans certains cas du citrate de sodium à 4 % à ce liquide de dilution (1 volume de citrate pour 3 volumes de solution tampon par exemple), selon la recommandation de Niewiarovski.

On répartit dans deux tubes 0,3 ml de cette solution que l'on coagule par addition d'une goutte de thrombine (solution à 10 ou 20 U/ml). La coagulation est presque instantanée. Les deux tubes

sont placés au bain-marie. On déclenche le chronomètre et on note le temps de lyse complète (liquéfaction du caillot et clarification complète du liquide). Il est normalement supérieur à trois heures.

Une micro-méthode ne nécessitant que 0,05 ml de plasma est proposée par A. Copley, S. Niewiarovsk et J. Marechal. Elle conduit aux mêmes résultats que la macro-méthode proposée par les mêmes auteurs.

EXPRESSION DES RESULTATS

Le temps de lyse normal du caillot des euglobulines est, selon les auteurs, supérieur à deux ou trois heures.

Fletcher et différents auteurs expriment les temps de lyse en unités fibrinolytiques. Ces unités sont directement proportionnelles à l'inverse des temps de lyse (1/T). Arbitrairement, ils fixent à trente minutes l'activité de l'unité fibrinolytique. Ainsi, des temps de lyse supérieurs ou égaux à 180 minutes correspondraient à une activité inférieure ou égale à 0,16 unité. Les chiffres pathologiques, selon ce mode d'expression, seront supérieurs à 0,20.

ETUDE CRITIQUE DES METHODES AUX EUGLOBULINES

D'un point de vue technique, différents auteurs se sont attachés à préciser le rôle des divers facteurs susceptibles d'influencer les résultats de cette méthode. C'est ainsi que Niewiarovski étudiant l'effet des taux croissants de fibrinogène ajoutés à la fraction euglobulinique, a montré qu'il n'existait pas de corrélation étroite entre la concentration du fibrinogène dans le plasma et le temps de lyse du caillot des euglobulines.

Beaucoup plus récemment, les conditions expérimentales de cette épreuve ont fait l'objet d'une étude critique très minutieuse par S. Blix. Cet auteur a montré que le maximum d'activité lytique euglobulinique était obtenu par une précipitation à pH 6,4 et non à pH 5,2-5,4. En revanche, la concentration en plasminogène de la solution d'euglobulines est maxima lorsque la précipitation est effectuée à pH 5,2. La concentration en fibrinogène est maxima pour un pH voisin de 5,8.

D'un point de vue théorique, on reproche à cette méthode de ne plus rendre compte du complexe fibrinolytique existant *in vivo*, puisque celui-ci est étudié après élimination des inhibiteurs que l'on retrouve dans le surnageant. C'est ainsi que, selon Niewiarovski, dans les cirrhoses, la technique de Dausset révèle une lyse fréquente qui échappe parfois à la méthode aux euglobulines.

III. — APPRÉCIATION SEMI-QUANTITATIVE DE L'ACTIVITÉ FIBRINOLYTIQUE

1) Méthode des trois pesées, d'après Favre-Gilly

20 à 30 ml de sang citraté sont répartis après centrifugation en trois lots de 5 ml de plasma sur lesquels sont effectués les dosages du fibrinogène par thermo-coagulation et après des durées de séjour à 37° C de quinze à trente minutes, quatre heures et vingt-quatre heures. Normalement, les trois résultats sont presque identiques. Une fibrinolyse pathologique se manifeste par une diminution progressive du poids de fibrine recueillie lorsque la durée du séjour à 37° C augmente.

2) Technique des plateaux de fibrine, d'après Astrup

Elle consiste à déposer à la surface d'un gel de fibrine, une goutte de plasma pathologique ou de ses dérivés (euglobulines). Elle permet l'étude de leur activité lytique spontanée ou exaltée par l'addition de streptokinase. La confrontation de ces différentes possibilités d'ensemencement pour un même plasma conduit à une estimation grossière des taux des inhibiteurs, des activateurs et de la plasmine libre. Cette méthode se montre utile dans l'étude différentielle du mécanisme de la fibrinolyse. Habituellement, on étudie l'activité lytique du plasma sur des plaques de fibrine standard (non chauffées) dont le substrat fibrineux est constitué par la fraction I de Cohn riche en fibrinogène standard ou bovin à la concentration de 6 ‰ en solution tampon phosphates 0,03 M, pH 7,3 et coulé en boîte de Pétri, de façon à réaliser une couche de fibrine de 4 à 5 mm d'épaisseur. L'adjonction de merthiolate à la concentration finale de 1/10.000e a le double avantage d'empêcher la contamination bactérienne et d'opacifier le gel (Bouvier). La coagulation est obtenue au moyen de la thrombine incorporée rapidement à chaque boîte de façon à obtenir un gel homogène et uniforme. L'ensemencement du matériel pathologique se fait sous forme d'un volume de 30 mm^3 déposé à la surface de ce gel. La lecture des plaques est faite après une incubation de dix-huit à vingt-quatre heures à 37° C. L'activité lytique se traduit par une aire de lyse et s'exprime arbitrairement en mm^2, en portant au carré le diamètre de l'aire lysée. Ces plaques de fibrine standard contiennent une quantité importante de plasminogène qui souille tous les réactifs fibrinogènes, mais par contre le fibrinogène bovin est dépourvu de proactivateur. Ce substrat sera donc très sensible à tout matériel apportant un activateur du plasminogène et, à l'inverse, insensible à

la streptokinase en l'absence de plasma humain, source de proactivateur. L'utilisation des plateaux préalablement chauffés pendant trente minutes à 80° C en atmosphère humide, permet d'éliminer le plasminogène thermolabile et ceux-ci ne seront plus sensibles qu'à la plasmine libre. Mais il faut noter que le chauffage peut diminuer la sensibilité de la fibrine à l'action de l'enzyme fibrinolytique, comme le montre par exemple la mesure de l'aire de lyse produite par l'ensemencement simultané sur plateaux chauffé et non chauffé de chymotrypsine dont l'activité est indépendante de la présence ou de l'absence de plasminogène. Il est à noter que les différents auteurs utilisent des réactifs fibrinogènes différents, de pureté variable et à des concentrations également souvent variables, ce qui rend difficile la standardisation des résultats et leur confrontation éventuelle.

Le plasma normal ou sa fraction euglobulinique n'engendrent pratiquement aucune zone de lyse sur les plateaux de fibrine chauffés ou non chauffés. Cette technique est très intéressante en tant que microméthode qui a de plus l'avantage d'être indépendante du taux de fibrinogène du malade, contrairement à d'autres techniques. Elle est, en revanche, relativement peu sensible pour la mesure d'une activité fibrinolytique peu intense.

IV. — MISE EN ÉVIDENCE DE LA FIBRINOGÉNOLYSE

Elle peut se faire par le dosage direct du fibrinogène selon la technique habituelle, sur le même plasma réparti en deux tubes après une durée d'incubation à 37°C.

Deux tubes de sang citraté sont prélevés. Au premier tube seulement est ajouté aussitôt 0,1 ml d'une solution d'inhibiteur de Kunitz à 100.000 U/ml et le dosage du fibrinogène est effectué.

Le plasma sans inhibiteur issu du deuxième tube est placé pendant quatre heures à 37° C. L'inhibiteur est alors introduit et le taux du fibrinogène est déterminé. Un résultat inférieur au précédent affirme qu'une fibrinogénolyse a eu lieu pendant le séjour du plasma à 37° C.

D'autres tests indirects permettent de mettre en évidence cette fibrinogénolyse :

— la surveillance d'un temps de thrombine d'un plasma ayant séjourné à 37° C ;

— l'évolution du temps de thrombine et de la fibrinémie d'un mélange de plasma normal et de plasma pathologique avec blocage de la réaction par l'inhibiteur de Kunitz immédiatement avant la mesure.

V. — TESTS PARTIELLEMENT ANALYTIQUES

Des tests simples peuvent être envisagés, tels que le temps de lyse du caillot sanguin ou plasmatique après addition en quantité constante de streptokinase ou d'urokinase par exemple. Tous les deux sont influencés par la teneur du plasma en plasminogène, mais aussi en inhibiteurs, et permettent donc une estimation grossière de ces facteurs antagonistes. Mais tandis que l'urokinase active directement le plasminogène en plasmine, la streptokinase transforme le proactivateur en activateur, lequel à son tour convertit le plasminogène du plasma en plasmine.

Paleirac, dans le but de dépister l'état biologique prédisposant aux thromboses, avait étudié le temps de lyse d'un caillot plasmatique additionné de streptokinase pour apprécier sa résistance à la fibrinolyse. Il pensait que cette dernière était directement influencée par les facteurs qui jouent éventuellement un rôle dans les états thrombo-emboliques.

Mais l'existence d'un taux élevé d'antistreptokinase retentit sur le test de Paleirac sans modifier le test à l'urokinase, comme nous avons pu le constater chez différents malades.

Exemples :

— Tableau A : Cette même discordance, fréquemment rencontrée dans les états pré-cirrhotiques, peut encore s'expliquer par une déficience en proactivateur. Au contraire, un épuisement du plasminogène se traduira par un allongement simultané des deux tests.

— Tableau B : Rôle des antistreptokinases chez un malade avant et quinze jours après le traitement par la streptokinase intraveineuse illustre ces notions.

VI. — TESTS INDIRECTS D'ÉTUDE DE LA FIBRINOLYSE

A) TEMPS DE THROMBINE

La première technique à mettre en œuvre est le temps de thrombine dont l'allongement pose différents problèmes. Il peut s'agir :

1° D'une forte hypofibrinémie rarement primitive, mais le plus souvent consécutive à une fibrinolyse. Dans ce cas, l'addition au plasma

TABLEAU II

Malade ayant subi un traitement fibrinolytique

		Début du traitement	*En cours de traitement*	*A la fin du traitement*	*4 h et 6 h après arrêt du traitement*	
	Témoin	22 h 30 (20-2-62)	1 h (21-2-62)	8 h 30	12 h	16 h
Test à l'urokinase	10 mn	13 mn	18 mn	# 30 mn	20 mn	16 mn
Test à la streptokinase	# 8 mn	13 mn	# 24 mn	# 24 mn	20 mn	5 mn

L'allongement simultané des deux tests traduit un épuisement progressif du plasminogène avec un retour assez rapide à son taux normal, après l'interruption du traitement.

TABLEAU III

Apparition d'antistreptokinases 15 jours après le traitement

	Témoin	*Avant traitement*	*15 jours après traitement*
Test à l'urokinase	10 mn	9 mn	11 mn
Test à la streptokinase	7 mn	8 mn	30 mn

Les anticorps retentissent sur le test à la streptokinase sans modifier le test à l'urokinase.

pathologique d'un plasma normal, ou d'un plasma normal oxalaté préalablement absorbé sur SO_4Ba à parties égales, corrige complètement de temps de thrombine.

2° De la présence d'héparine (chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle); dans ce cas, l'allongement ne sera pas corrigé par l'addition d'un plasma normal, mais sera neutralisé par la protamine, le polybrène ou le bleu de toluidine.

3° Enfin, il faut savoir que la fibrinogénolyse libère avec les produits de dégradation du fibrinogène une antithrombine (antithrombine VI) allongeant le temps de thrombine, mal neutralisée par la protamine, et témoin indirect par conséquent d'une fibrinolyse.

B) TEMPS DE QUICK
DOSAGE DE LA PROACCELERINE

L'étude du temps de Quick, le dosage des différents facteurs du complexe prothrombique sont justifiés par le retentissement de la protéolyse sanguine sur les différents facteurs de coagulation ; la proaccélérine serait précocement et tout particulièrement sensible à une hyperactivité protéolytique du plasma.

C) DOSAGE DU FIBRINOGENE

De très nombreuses méthodes s'offrent au technicien, tant sous la forme de microméthodes que de macrométhodes. Néanmoins, il faut insister sur la nécessité de techniques extrêmement rapides et parfois, comme en chirurgie cardiaque, qui ne soient pas gênées par la présence d'héparine. On s'adresse tantôt à la coagulation du fibrinogène par la thrombine (Ratnof, Sassier), tantôt à sa précipitation par la chaleur à 56°C (Schultz) par différents sels à concentration convenable : SO_4 $(NH_4)_2$, sulfite de sodium... Le dosage proprement dit sera : soit un dosage pondéral, soit un dosage colorimétrique (réaction du Biuret), soit enfin il sera déterminé par la vitesse de coagulation par une solution de thrombine concentrée (Clauss).

Une technique très élégante et extrêmement rapide consiste à tester le sang du patient vis-à-vis d'un immun-test (Fi-Test). De même, Sharp a proposé une technique d'estimation grossière des dilutions croissantes du plasma à examiner vis-à-vis d'un réactif thrombinique.

Ces deux dernières techniques permettent de dépister très rapidement les fortes hypofibrinémies.

Quel que soit le procédé, deux impératifs sont à signaler :

1° Prélever le sang sur un inhibiteur de la fibrinolyse (inhibiteur de Kunitz : 20.000 unités I.P. pour 10 à 20 cm^3 de sang, ou acide epsilon aminocaproïque : 20 mg pour 10 à 20 cm^3 de sang).

2° Tenir compte de la présence éventuelle de produits de dégradation du fibrinogène, susceptibles d'entraver la transformation complète de tout le fibrinogène plasmatique en fibrine, lors du dosage.

FIGURE 1

Diagramme de fibrinolyse franche : Image caractéristique en fuseau. Noter la conservation relative d'une amplitude maxima normale (absence de forte thrombopénie ou de forte fibrinopénie)

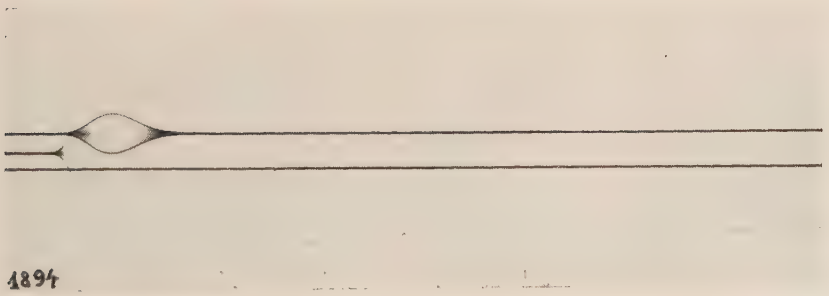


FIGURE 2

Diagramme inférieur (Incoagulabilité sanguine) : plasma pur de la malade

Diagramme moyen : plasma normal témoin

Diagramme supérieur : mélange à parties égales des 2 plasmas (50 % plasma malade + 50 % plasma témoin). Noter le transport de l'activité lytique

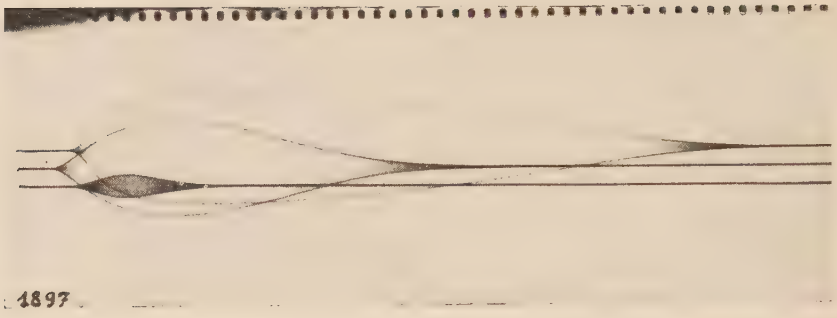


FIGURE 3 : Introduction de doses décroissantes de plasma du malade dans un plasma témoin

Diagramme inférieur : 40 % de plasma malade + 60 % de plasma témoin
Diagramme moyen : 20 % de plasma malade + 80 % de plasma témoin
Diagramme supérieur : 10 % de plasma malade + 90 % de plasma témoin
Noter que l'intensité de la fibrinolyse est proportionnelle à la quantité de plasma pathologique utilisé dans la réaction. Noter également qu'un volume de plasma pathologique suffit à lyser neuf volumes de plasma témoin substrat

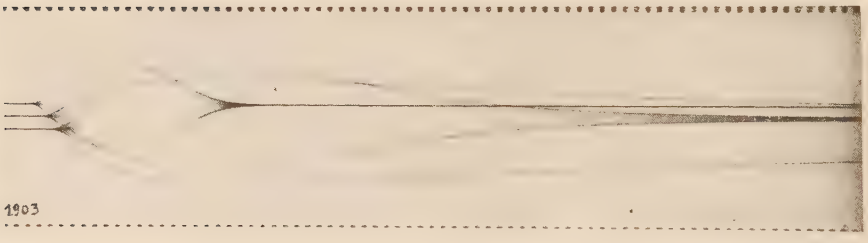


FIGURE 4 : Démonstration de l'activité de l'inhibiteur de Kunitz

Mise en évidence de l'activité de l'inhibiteur de la fibrinolyse « CY 66 »
Diagramme supérieur : réaction témoin, 25 % de plasma pathologique + 75 % de plasma normal
Diagramme moyen : même réaction en présence de 100 U. de CY 66 (c'est-à-dire 2.000 U. de CY 66 pour 1 ml de plasma pathologique). La fibrinolyse est fortement atténuée
Diagramme inférieur : même réaction en présence de 200 U. de CY 66. La fibrinolyse est pratiquement supprimée

FIGURE 5

Diagramme inférieur : plasma avant la C.E.C. Absence de lyse
Diagramme moyen : plasma après C.E.C. Allongement de r + k. Fuseau de lyse 215 minutes
Diagramme supérieur : plasma post C.E.C. Tourné à très vive allure durant 3 minutes à 5.000 minutes. Fuseau de lyse en 130 minutes

FIGURE 6 : Phénomène de recoagulation après fibinolyse

Diagramme inférieur : Diagramme normal.

Diagramme supérieur : Noter la redissolution précoce du caillot et sa recoagulation spontanée chez un malade présentant une fibrinolyse hémorragique.

CONCLUSION

Des épreuves simples permettent de mettre en évidence une activité fibrinolytique. La technique aux euglobulines est tout particulièrement recommandée pour raccourcir le délai de réponse, en particulier en chirurgie.

La thrombodynamographie est une méthode précieuse, car elle apporte une traduction graphique et précise de l'activité fibrinolytique. Elle perfectionne les différents tests expérimentaux d'activation ou d'inhibition de la fibrinolyse.

Enfin, l'introduction de la médication antifibrinolytique et de la médication thrombolytique met l'accent sur l'impérieux besoin des techniques de routine et de recherche convenablement standardisées pour permettre des études tant expérimentales que cliniques nécessaires au perfectionnement de ces nouvelles thérapeutiques.

A côté de ces différentes techniques, des tests plus sélectifs, de réalisation et d'interprétation plus complexes, tentent de saisir le mécanisme de l'exaltation anormale de l'activité lytique, grâce à l'analyse plus fine des différents composants du système fibrinolytique. Ces techniques plus particulières seront rappelées dans l'annexe technique à la fin de ce travail.

CHAPITRE VI

RESULTATS

Ils concernent :

A) Sur le plan biologique

1° *La fibrinolyse*

2° *La coagulation*

B) Sur le plan clinique : *les accidents hémorragiques*

A. — Sur le plan biologique

Avant que ces résultats ne soient exposés de façon analytique, quelques remarques générales doivent être formulées.

Si les résultats principaux concernent les examens portant sur l'activité fibrinolytique, il a semblé utile d'en rapprocher quelques données concernant les facteurs de la coagulation et notamment le fibrinogène.

Si l'appréciation globale de l'intensité de l'hyperactivité fibrinolytique repose sur la confrontation de plusieurs examens, il n'en reste pas moins que l'un d'entre eux s'est avéré le plus important : le test aux euglobulines de von Kaulla ; et c'est sur lui que sera centré l'exposé de ces résultats.

Si le prélèvement effectué systématiquement vingt minutes après l'injection du polybrène s'est avéré de loin le plus significatif, les examens faits avant toute circulation extra-corporelle ou répétés après celle-ci fournissent des notions évolutives parfois très intéressantes.

Cette dernière notion justifie un exposé par ordre chronologique des résultats.

I. — ANALYSE DE NOS RÉSULTATS CONCERNANT L'HYPERACTIVITÉ FIBRINOLYTIQUE

a) Avant la circulation extra-corporelle

Le seul test retenu a été le temps de redissolution des euglobulines. Il était anormalement court dans 21 cas.

Toutefois, dans l'immense majorité des cas, ce raccourcissement était modéré puisque dans seulement 3 cas la lyse des euglobulines se produisait en moins d'une heure, respectivement : quinze, trente et cinquante minutes. Il est à noter que, pour 10 d'entre eux, l'activité fibrinolytique n'a pas été retrouvée après la perfusion et a donc évolué spontanément vers l'inactivation. Les autres cas (11) ne montraient que de petites altérations et l'anomalie a été retrouvée au moins égale, sinon accrue à la fin de la perfusion.

Enfin, il est à noter que chez ces opérés où une tendance lytique anormale préexistait, l'incidence hémorragique n'a été rencontrée que dans 4 cas.

b) Aussitot après la circulation extra-corporelle, vingt minutes après l'injection de polybrène

1) *Le test de von Kaulla :*

L'ensemble des résultats observés nous paraît pouvoir être classé en quatre catégories principales de fréquence d'ailleurs inégale, suivant le tableau ci-dessous :

Tableau IV

Temps de lyse	*Nombre de cas*	*Pourcentages*
Inférieur à 10 minutes ..	8	6 %
Compris entre 10 minutes et 30 minutes	38	26 %
Compris entre 30 minutes et 120 minutes	32	22 %
Supérieur à 3 heures	65	45 %

2) *Les autres tests :*

Les durées des redissolutions des caillots plasmatiques et sanguins n'ont pu être déterminés avec autant d'exactitude que le test précédent, en raison des conditions d'horaire opératoire (la circulation extra-corporelle se terminant vers 17 ou 18 heures), si bien qu'il semble préférable de les présenter groupés, et comparativement au temps de lyse des euglobulines. Le tableau, ci-joint pp. 48 et 49, ne comporte qu'une partie des redissolutions les plus rapides.

3) *Les plateaux :*

Sur les 40 cas explorés, 15 seulement seront présentés, car ils correspondent aux tests de von Kaulla les plus perturbés. Ces tableaux (pp. 50 et 51) appellent quelques remarques :

a) Lorsque les plateaux sont ensemencés directement avec le plasma, la zone de lyse sur les plateaux chauffés est constamment beaucoup plus petite que sur les plateaux non chauffés.

b) Dans les mêmes conditions, 14 fois sur 15, les zones de lyse trouvées sont nettement pathologiques : la seule exception, celle du cas n° 5, n'a pas encore trouvé d'explication.

c) Il n'existe pas de corrélation rigoureuse entre le temps de lyse des euglobulines et les surfaces de lyse, mais on peut observer que les tests de von Kaulla, les plus courts, correspondent à des aires de lyses très importantes, et qu'inversement les lyses du caillot d'euglobulines les plus longues correspondent à des surfaces relativement faibles.

d) Lorsque les plateaux sont ensemencés avec des euglobulines, la remarque *a*) reste valable ; il existe également une exception, mais elle porte aussi sur les plateaux (cas 14), enfin la corrélation entre le test de von Kaulla et la lyse sur plateau non chauffé paraît beaucoup plus étroite.

4) *Techniques diverses :*

Elles n'ont pas fait l'objet d'études systématiques, mais quelques résultats qui ont paru intéressants seront présentés à titre d'exemples dans le *tableau VIII*.

Ces deux exemples montrent une consommation du plasminogène dans le premier cas où s'est produit une fibrinolyse importante.

Le second cas montre que le taux du plasminogène n'a pas été modifié au cours de l'intervention. Aucune fibrinolyse n'a été dépistée chez ce malade.

TABLEAU V

Confrontation des résultats obtenus par l'étude des temps de lyse du caillot des euglobulines, du caillot sanguin et du caillot plasmatique en tubes et au thrombodynamographe chez des malades présentant tous une exagération de l'activité fibrinolytique

NOMS	TEMPS DE LYSE			
	Test de von Kaulla	*Lyse caillot plasmatique*	*Lyse caillot sanguin*	*Thrombo-dynamogramme*
Cha... 26-3-62	5 mn	30 mn	60 mn	75 mn
Mor... 30-3-62	6 mn	30 à 45 mn	60 mn	230 mn (mais sur plasma vieux de 24 h)
Sav... 5-10-62	6 mn 30 s	30 mn	60 mn	80 mn
Tou... 8-12-61	8 mn	75 mn	120 mn	60 mn
Rui...	8 mn 30 s	70 mn	120 mn	110 mn
Beau... 30-3-62	8 mn	90 mn	> 2 h $\leqslant 4$ h	35 mn
Bar...	10 mn	90 mn	105 mn	non précisé
Mar...	10 mn	5 h	6 h	non précisé
Bar...	11 mn	105 mn	150 mn	129 mn
Rado... 12-2-62	12 mn	240 mn	5 h	102 mn
Bon... 22-1-62	12 mn	240 mn	6 h	130 mn
Mer... 17-2-62	12 mn 30 s	90 mn	120 mn	69 mn
Sal...	13 mn 30 s	100 mn	180 mn	228 mn
Chau... 10-7-61	14 mn	105 mn	180 mn	180 mn
Jol... 30-10-61	14 mn	300 mn	7 h	225 mn
Isn...	14 mn	75 mn	120 mn	120 mn
Cal... 22-9-61	10 à 15 mn	45 mn	90 mn	

TABLEAU V (*suite*)

NOMS	TEMPS DE LYSE			
	Test de von Kaulla	*Lyse caillot plasmatique*	*Lyse caillot sanguin*	*Thrombo-dynamogramme*
FAT... 26-1-62	15 mn	# 120 mn	# 180 mn	130 mn
MEL... 15-1-61	15 mn	# 180 mn	# 300 mn	105 mn
AND... 1er-12-61	15 mn	240 mn	6 h	190 mn
TAN...	15 mn	120 mn	de 180 mn à 12 h	220 mn
LED... 23-2-62	15 à 18 mn	135 mn	# 180 mn	225 mn
RIT... 23-10-61	17 mn	300 mn	5 h	295 mn
REN... 4-12-61	18 mn	# 180 mn	6 h	380 mn
EME...	18 mn	# 60 mn		120 mn
MOR... 16-2-61	19 mn	8 h	16 h	91 mn
BEAU... 2-2-61	20 mn	300 mn	8 h	230 mn
LEL... 2-6-61	20 mn	240 mn	300 mn	
CHAC... 13-2-61	20 mn	120 mn	180 mn	
MAL... 4-12-61	25 mn	180 mn	6 h	388 mn
DUG... 24-4-61	25 mn	300 mn	8 h	345 mn
DEL... 7-6-60	25 mn	8 h	12 h	
HAY... 8-1-62	# 30 mn	420 mn	8 h	
MAR...	30 mn	240 mn	8 h	

TABLEAU VI

Confrontation des résultats obtenus par la méthode de Von KAULLA, par l'étude de la redissolution du caillot plasmatique, et par la mesure de l'activité lytique exercée par les euglobulines sur plateaux de fibrine chauffés et non chauffés

NOM	LYSE CAILLOT PLASMATIQUE	AIRE LYSÉE (*en mm²*)		TEST DE VO KAULLA AU EUGLOBULIN
		Euglobulines sur plateau non chauffé	*Euglobulines sur plateau chauffé*	
Sujet normal	48 h	0 à 4	0	> 3 h
CHAIL...	30 mn	625	35	5 mn
MORA...	30 à 45 mn	550	42	6 mn
TOUS...	60 à 90 mn	572	36	8 mn
BEAU...	60 à 180 mn	368	48	8 mn
CALM...	45 mn	256	72	10 à 15 mn
BONH...	> 3 h ⩽ 12 h	378	54	12 mn
RADO...	> 3 h ⩽ 10 h	600	64	12 mn
JOL...	> 2 h ⩽ 10 h	192	20	14 mn
AUDO...	> 2 h ⩽ 3 h	240	24	15 mn
FATO...	# 2 h	*252*	*252*	15 mn
MEIL...	# 3 h	252	54	15 mn
RITT...	> 3 h < 12 h	168	25	17 mn
LED...	2 h 15 mn	224	0	15 à 18 mn
BEAU...	> 4 h ⩽ 12 h	378	100	20 mn

TABLEAU VII

Confrontation des résultats obtenus par la méthode de Von KAULLA, par l'étude de la redissolution du caillot plasmatique, et par la mesure de l'activité lytique exercée par le plasma sur plateaux de fibrine chauffés et non chauffés

NOM	LYSE CAILLOT PLASMATIQUE	AIRE LYSÉE (*en mm²*)		TEST DE VON KAULLA SUR PLASMA
		Plasma sur plateau non chauffé	*Plasma sur plateau chauffé*	
Sujet normal	> 48 h	0-4	0-4	> 120 mn
CHAIL...	30 mn	530	80	5 mn
MORA...	30 à 45 mn	400	49	6 mn
GENT...		120	25	7 mn
TOUS...	60 à 90 mn	290	48	8 mn
BEAU...	60 à 180 mn	400	80	8 mn
BONH...	> 3 h ⩽ 12 h	290	24	12 mn
RADO...	> 3 h ⩽ 10 h	605	64	12 mn
JOL...	> 2 h ⩽ 10 h	135	12	14 mn
AUDO...	> 2 h ⩽ 3 h	192	36	15 mn
FATO...	# 2 h	156	81	15 mn
MEIL...	# 3 h	156	64	15 mn
RITT...	> 3 h < 12 h	170	49	17 mn
LED...	2 h 15 mn	192	48	15 à 18 mn
BEAU...	> 4 h ⩽ 12 h	260	144	20 mn

Tableau VIII

Dosage du plasminogène plasmatique activé par l'Urokinase, par neutralisation avec un inhibiteur spécifique : Inhibiteur de Kunitz

Le plasma est activé par l'urokinase, puis la concentration en plasmine est évaluée par action directe sur un caillot de fibrinogène bovin coagulé par la thrombine en présence de doses décroissantes d'inhibiteur de Kunitz. On détermine ainsi la plus petite dose d'inhibiteur nécessaire pour freiner fortement l'activité de la plasmine (temps de lyse supérieur à 30 minutes).

Plasmas examinés	Temps de lyse pour doses décroissantes d'inhibiteur									
	1.000	*900*	*800*	*700*	*600*	*500*	*400*	*300*	*200*	*100*
Témoin	30 mn	30 mn	14 mn	11 mn	7 mn 30 s	7 mn 30 s		4 mn	3 mn 30 s	
Cha...										
Après C.E.C. (au moment de la lyse)	> 60 mn			> 90 mn		80 mn	*30 mn*	15 mn		7 mn
Ruff...										
1er prélèvement .	60 mn			> 30 mn		30 mn	27 mn	12 mn		12 mn
2e prélèvement (absence de lyse)	> 60 mn			*60 mn*	*30 mn*	20 mn	17 mn	15 mn		7 mn

A 0,4 ml de plasma sont ajoutés 0,05 ml d'Urokinase à 500 u/cm³. Après une courte incubation, on introduit dans 0,2 ml de ce mélange, 0,1 ml de la solution d'inhibiteur, puis 0,2 ml d'une solution de fibrinogène à 6 ‰. L'ensemble est coagulé par la thrombase.

TABLEAU IX

Dosage des antiplasmines circulantes. Un exemple de test complet

PLASMA EXAMINÉ	TEMPS DE LYSE POUR DES QUANTITÉS CROISSANTES DE SURNAGEANT DES EUGLOBULINES					
	0,1 ml	*0,2 ml*	*0,3 ml*	*0,4 ml*	*0,5 ml*	*Témoin. Pas de surnageant*
VEIL...						
— avant C.E.C.	5 mn 15	6 mn 30	7 mn 30	9 mn	12 mn	5 mn
— après C.E.C.	6 mn	6 mn 30	7 mn 30	8 mn	10 mn 30	5 mn
Témoin n° 1	8 mn	9 mn 30	14 mn	18 mn 30	27 mn	6 mn 30
Témoin n° 2	9 mn	10 mn 30	14 mn	19 mn 30	28 mn	7 mn 30

Conclusion : taux d'antiplasmines abaissé avant C.E.C. et non modifié par la C.E.C. Cette constatation se retrouve chez 3 autres malades (*tableau X*).

Le *tableau X* résume les constatations faites chez 3 malades en présence de 0,4 ml de surnageant, dose que nous avions retenue comme satisfaisante pour apprécier l'effet inhibiteur.

TABLEAU X

Plasmas examinés	*0,4 ml de surnageant*
STE...	
— avant C.E.C.	9 mn
— après C.E.C.	9 mn
NAI...	
— avant C.E.C.	11 mn
— après C.E.C. (lyse) .	9 mn 30 s
— après traitement ...	11 mn
MIC...	
— avant C.E.C.	11 mn
— après C.E.C.	9 mn
Témoin n° 1	18 mn 30 s
Témoin n° 2	19 mn 30 s

c) Examens ultérieurs deux heures au moins après la fin de la C.E.C.

Dans quelques cas ayant présenté des temps de lyse des euglobulines raccourcis vingt minutes après la circulation extra-corporelle, des bilans de lyse ont été répétés deux heures et quatre heures plus tard, afin d'étudier l'évolution spontanée de l'activité lytique. Dans un cas seulement, l'anomalie résiste à la perfusion. Dans les autres cas, dès la deuxième heure, toute activité lytique anormale a disparu. C'est ainsi que nous avons pu mettre en évidence le caractère fugace de l'altération biologique « en coup d'archet ».

Quelques exemples rapportés dans le *tableau XI* (les prélèvements correspondant à la vingtième minute après l'injection de polybrène sont marqués d'un astérisque).

Tableau XI

N° dossier	*Heure du prélèvement*	*Test de von Kaulla*	*N° dossier*	*Heure du prélèvement*	*Test de von Kaulla*
37	15 h	> 4 h	53	13 h 30	> 4 h
	*17 h	11 mn		*17 h	25 mn
	19 h 15	> 20 h		20 h	> 4 h
				22 h	> 24 h
				0 h	> 24 h
38	15 h 30	15 mn	57	15 h	> 3 h
	*18 h 05	10 mn		*18 h	15 mn
	20 h 10	> 30 h		21 h	> 48 h
	20 h 45	> 12 h		24 h	> 48 h
44	15 h	120 mn	58	15 h	2 h 30
	*17 h	90 mn		*16 h 40	15 mn
	21 h	> 24 h		18 h 40	> 8 h
	24 h	> 24 h		21 h	> 48 h
50	13 h 30	> 4 h	60	14 h 30	3 h
	*17 h	25 mn		*17 h 20	8 mn 30
	20 h	> 3 h		19 h 15	5 mn
	22 h	> 24 h		0 h	> 5 h
	0 h	> 24 h			

Remarque :

Chez un certain nombre de malades, la coexistence de troubles biologiques et d'un saignement imposaient la mise en œuvre d'urgence d'une thérapeutique par l'inhibiteur de Kunitz selon des modalités qui seront exposées plus loin.

Dans ces cas, les contrôles effectués après le traitement montraient *constamment* un retour à la normale des tests.

II. — ANALYSE DE NOS RÉSULTATS CONCERNANT LA COAGULATION

Un autre groupe de résultats concerne les facteurs de la coagulation. Il est important, en effet, de préciser si l'hyperactivité fibrinolytique constatée comporte un retentissement sur ces facteurs.

1) *Le temps de coagulation, le temps de thrombine, le temps de Quick,* dont les résultats sont rapportés ici en détail, ne nous ont pas semblé avoir de corrélation avec l'hyperactivité fibrinolytique :

— les allongements du temps de coagulation sont extrêmement rares et, paradoxalement, on observe beaucoup plus souvent un raccourcissement qui n'est peut-être pas sans signification pathogénique ;

— le temps de thrombine a été trouvé allongé dans 10 % des cas environ, mais cet allongement a toujours pu être rattaché à la persistance d'une héparinémie, car il était corrigé par l'adjonction de bleu de toluidine ;

— le temps de Quick, en revanche, est presque constamment fortement perturbé, correspondant à un complexe prothrombinique compris entre 60 % et 30 %.

2) *Le fibrinogène* semblait devoir constituer un témoin très intéressant du retentissement de l'hyperactivité fibrinolytique, les résultats observés dans une centaine de cas sont rapportés dans le tableau *XII*.

Le *tableau XII* (pp. 56-57 et 58-59) appelle deux remarques :

a) Les taux initiaux sont en moyenne légèrement inférieurs à la normale.

b) Les taux mesurés, après circulation extra-corporelle, montrent dans l'ensemble, des abaissements modérés de l'ordre de 20 à 25 %. Mais il n'y a aucun cas d'effondrement complet dans cette série de 105 malades et, en particulier, on ne le retrouve pas dans la dizaine de cas de fibrinolyse franche : par conséquent, il n'existe pas de parallélisme.

TABLEAU XII — Fibrinogénémie

Cas n°	*Avant circulation extra-corporelle* (*en gramme/litre de plasma*)	*Après circulation extra-corporelle*	*Temps de lyse du caillot des euglobulines*
3	3,3	2,3	22 mn
4	2,3	2,3	supérieur à 3 h
5	4	2,20	supérieur à 3 h
6	1,8	0,80	45 mn
7	2,2	1,90	25 mn
8	2	2	supérieur à 3 h
9	2,6	2,3	supérieur à 3 h
10	1	2,3	45 mn
11	3,4	2,7	supérieur à 3 h
13	2,7	2	supérieur à 3 h
14	2	1,80	supérieur à 3 h
15	1,6	2,30	supérieur à 3 h
16		1,90	
17		2,50	supérieur à 3 h
18	1,4	1,90	90 mn
19	2	2	supérieur à 3 h
20		2	
21	2	2	120 mn
24	2,5	1,7	supérieur à 3 h
25	1,5	2	supérieur à 3 h
27	1,5	2	supérieur à 3 h
28	2,2	2	supérieur à 3 h
29	1,5	2,5	supérieur à 3 h
30		2	
31	1,7	2	supérieur à 3 h
32	1,60	1,60	90 mn
33	1,90	1,20	20 mn

TABLEAU XII (*suite*)

Cas n°	*Avant circulation extra-corporelle* (en gramme/litre de plasma)	*Après circulation extra-corporelle* (en gramme/litre de plasma)	*Temps de lyse du caillot des euglobulines*
34	2,50	1,70	13 mn
37	1,50	1,60	11 mn
38	2	1,70	10 mn
41	2	1,60	35 mn
42	2,4	2,2	supérieur à 3 h
43	2,7	2	supérieur à 3 h
44	1,75	1,70	supérieur à 3 h
45	2,20	2,20	supérieur à 3 h
46	2,40	2,50	supérieur à 3 h
47	2	1,20	supérieur à 3 h
48		1,5	
49	2,25	2	
50	2,7	2,6	25 mn
51	2	2,10	supérieur à 3 h
52	2,10	1,80	30 mn
54	1,20	1,50	supérieur à 3 h
55	2,40	2,40	supérieur à 3 h
56	2	2	supérieur à 3 h
57	2,40	2	15 mn
58	2,20	1,60	15 mn
59	1,30	1,30	supérieur à 3 h
60	1,80	1,80	9 mn
61	2,5	2,40	20 mn
62	2	2	3 h
64	2	2	supérieur à 3 h
65	2	1,9	supérieur à 3 h
66	2,50	2,25	30 mn

TABLEAU XII (*suite*)

Cas n°	Avant circulation extra-corporelle (en gramme/litre de plasma)	Après circulation extra-corporelle (en gramme/litre de plasma)	Temps de lyse du caillot des euglobulines
67	2,5	2,4	supérieur à 3 h
70	2,30	2,15	14 mn
71	2	2,40	
72	2,60	2,15	14 mn
73	2,60	2,60	supérieur à 12 h
76	3,60	2,40	12 mn
80	2,50	2	$>$30 mn $\leqslant$ 60 mn
81	3,20	4	25 mn
82	1,80	1,80	6 mn 30
83	2,85	1,92	$>$ 60 mn $\leqslant$ 180 mn
85	2,20	2,20	$>$ 60 mn $\leqslant$ 120 mn
88	3	4	17 mn
92	2,60	2,70	supérieur à 12 h
93	2,10	2,10	supérieur à 12 h
94	2,40	2,60	supérieur à 12 h
95	2,20	2,20	3 h
96	3	3,25	supérieur à 12 h
97	1,95	1,70	45 mn
98	2,25	2,25	supérieur à 3 h
99	2	1,75	supérieur à 3 h
100	1,70	1,90	$>$ 1 h $\leqslant$ 12 h
101	2,75	2	supérieur à 12 h
102	2,15	2	15 mn
103	3,45	2,70	18 mn
104	2,40	1,95	25 mn
106	1,90	2,40	supérieur à 12 h
107	2,50	2,60	$>$ 2 h $\leqslant$ 12 h

TABLEAU XII (*suite*)

Cas n°	*Avant circulation extra-corporelle* (en gramme/litre de plasma)	*Après circulation extra-corporelle* (en gramme/litre de plasma)	*Temps de lyse du caillot des euglobulines*
108	2,70	2,40	3 h
109	2,30	1,95	> 7 h ⩽ 12 h
110	1,85	2,40	30 mn
111	2	2,50	supérieur à 3 h
112	1,90	2,15	15 mn
113	1,80	2,10	supérieur à 3 h
115	2,75	2,15	12 mn
116	2,90	2,65	supérieur à 5 h
117	3	2,40	15 mn
118	2,40	2,40	60 mn
119	2,90	2,90	supérieur à 3 h
120	3,40	2,30	20 mn
121	1,45	1,60	> 1 h < 3 h
122	2,40	2,40	> 1 h ⩽ 3 h
123	1,90	2,40	supérieur à 3 h
125	1,90	3,50	> 1 h ⩽ 2 h
126	2,90	2,40	19 mn
127	1,60	2	8 mn
128	2,50	1,90	45 mn
129	1,90	2	16 mn
130	1,90	2,50	supérieur à 12 h
131	2,40	2,40	90 mn
133	2,30	2,50	supérieur à 3 h
134	2,80	2,90	45 mn
135	1,85	2,40	supérieur à 3 h
136	1,85	1,85	supérieur à 3 h
137	1,85	1,90	75 mn
138	2,65	1,45	supérieur à 3 h
139	2,10	2,65	supérieur à 3 h
Moyenne :	2,24	2,17	

3) *La thrombodynamographie :*

Elle est d'un grand intérêt dans l'exploration de la coagulabilité globale. Elle montre assez souvent une hypercoagulabilité avant la circulation extra-corporelle qui, comme nous l'avons déjà dit, doit être retenue dans le cadre des hypothèses pathogéniques. Enfin, après la perfusion, un allongement de r + k confirme dans de rares cas une mauvaise neutralisation de l'héparine. Quant à l'amplitude maxima, elle nous renseigne sur le couple fibrinogène-plaquettes.

Enfin, cette technique objective admirablement la lyse sous la forme d'un fuseau plus ou moins allongé. Il est possible de sensibiliser la méthode en opérant avec du plasma déplaquetté, qui donne un temps de lyse notablement raccourci.

En cas d'hyperactivité lytique, l'épreuve du mélange à parties égales de plasma normal et de plasma pathologique est intéressante pour l'étude de l'activité lytique résiduelle, très importante dans les cas suraigus, discrète dans les formes modérées.

On peut reprocher à cette méthode sa lenteur pour un diagnostic rapide d'hyperactivité lytique. Et il serait souhaitable de pouvoir pratiquer la mesure sur sang total dès son prélèvement, à condition de disposer d'un appareil à proximité de la salle d'opérations.

4) *Les plaquettes :*

Nous avons cherché à préciser si à la thrombopénie, de règle modérée, fréquemment constatée en fin de circulation extra-corporelle, ne se surajoutait pas un trouble qualitatif de la fonction plaquettaire (thrombopathie) pouvant jouer un rôle dans les pertes sanguines. Chez 8 malades, cette fonction a été étudiée grâce à la thrombodynamographie en confrontant la constante ap * et le nombre de plaquettes par millimètre cube de plasma de sédimentation spontanée. Bien plus, nous avons utilisé le test direct d'activité plaquettaire qui consiste à étudier l'activité thrombodynamographique exercée par 50.000 plaquettes/mm^3 sur un plasma normal rigoureusement déplaquetté.

Le *tableau XIII* (p. 61) résume les résultats obtenus. Il met en évidence la bonne conservation de l'activité thrombodynamographique des plaquettes testées avant et après la circulation extra-corporelle chez ces 8 malades.

(*) ap = a1 PRP — a2 PDP.
a1 = amplitude maxima obtenue à partir du plasma de sédimentation spontanée riche en plaquettes, par conséquent PRP.
a2 = amplitude maxima obtenue à partir du plasma de centrifugation dépourvu de plaquettes, par conséquent PDP.

La reproductibilité de la valeur ap 50 au cours des différents prélèvements montre la persistance de l'intégrité thrombodynamique des plaquettes.

TABLEAU XIII

Etude de l'activité plaquettaire chez 8 malades avant et après opération, par les tests thrombélastographiques, global et direct *

	AVANT OPÉRATION			1/2 HEURE APRÈS FIN DE LA CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE		
	Nbre de plaquettes par mm³ de plasma de sédimentation spontanée	*a1-a2*	*ap50*	*Nbre de plaquettes par mm³ de plasma de sédimentation spontanée*	*a1-a2*	*ap50*
N° 1	170.000	55	37	100.000	50	37
N° 2	280.000	30	32	120.000	31	31
N° 3	200.000	46	38	220.000	47	35
N° 4	250.000	47	35	120.000	47	33
N° 5	170.000	36	—	150.000	45	37
N° 6	150.000	36	31	120.000	43	37
N° 7	220.000	33	30	130.000	42	30
N° 8	250.000	40	30	130.000	45	30

N.B. : *ap50* : c'est un test qualitatif plaquettaire. Il représente l'amplitude a1 - a2 obtenue avec 0.000 plaquettes du malade, remises en suspension dans un plasma substrat connu. Valeurs ormales : 22 à 37 ; moyenne : 30.

DISCUSSION

Des résultats exposés ci-dessus, quelques idées générales se dégagent :

a) LE TEST DE VON KAULLA apparaît être le test de choix :

1° En fonction d'abord de son parallélisme avec les autres épreuves étudiant l'activité lytique spontanée, en particulier la lyse des caillots sanguins et plasmatiques. Et si, sur le plan théorique, on lui reproche de n'être pas le reflet exact de l'activité lytique *in vivo*, puisque cette

(*) Nous remercions Mlle le Docteur PROST qui a bien voulu analyser la fonction thrombodynamique des plaquettes avant et après circulation extra-corporelle.

méthode élimine les inhibiteurs physiologiques de la fibrinolyse, nous avons pu vérifier sur le plan biologique sa corrélation avec les autres données.

2° A cause de sa rapidité, qui en fait un test pratique, susceptible d'être renouvelé souvent au cours de l'intervention.

3° De plus, il est pratiquement le seul applicable au sang hépariné.

4° C'est une épreuve sensible donnant, en outre, une notion quantitative de l'intensité lytique. C'est ainsi que pour la surveillance chirurgicale qui nous a préoccupée, nous avons constaté qu'une lyse du caillot sanguin en deux à quatre heures correspond le plus souvent à un temps de lyse voisin de dix minutes par cette méthode, et nous en proposons l'interprétation suivante :

Tableau XIV

Temps de lyse	*Interprétation de l'activité fibrinolytique*	Danger hémorragique
Incoagulabilité des euglobulines	Afibrinogénémie	++++
0 à 10 mn	Lyse aiguë : zone dangereuse	+++
10 à 30 mn	Lyse franche : zone d'alarme	+
30 à 60 mn	Lyse modérée	0 ou ±
60 à 120 mn	Lyse fruste	0

5° C'est avec ce critère important que nous avons considéré qu'un temps de lyse des euglobulines inférieur à dix minutes représente un danger presque certain d'hémorragie grave. Cette épreuve rapide nous permet de distinguer les hémorragies d'origine chirurgicale, de celles liées à un accroissement important de l'activité fibrinolytique.

b) Mécanismes de l'hyperactivité

1° Il semble bien démontré que le trouble biologique ne se place pas au niveau du stade ultime, comme l'attestent les taux toujours modérés et souvent très minimes de plasmine libre (technique de Lassen sur plateaux chauffés).

2° La constatation des aires de lyse très importantes sur plateau non chauffé et beaucoup plus réduites sur plateau chauffé (débarrassé du plasminogène), après ensemencement du plasma aussi bien que des euglobulines, prouve qu'il s'agit très probablement d'une augmen-

tation des activateurs. Ainsi, le tableau biologique réalisé correspond beaucoup plus à une activité thrombolytique de degré variable selon les cas, qu'à une activité protéolytique. L'absence d'allongement du temps de thrombine est en bon accord avec cette constatation et l'activité thrombolytique ainsi dépistée peut expliquer le caractère différé des hémorragies par rapport à la constatation de l'anomalie biologique.

3° Cependant, quelques examens pratiqués sur le surnageant des euglobulines, ainsi que, parfois, la faible différence entre des zones de lyse du plasma pur et des euglobulines, suggèrent dans quelques cas une diminution des inhibiteurs (antiplasmines), mais ces cas sont encore peu nombreux et cette étude mérite d'être poursuivie.

c) Déroulement chronologique de l'hyperactivité fibrinolytique

L'évolution biologique spontanée est marquée par l'atténuation rapide de cette décharge d'activateurs dans un grand nombre de cas, alors que, comme nous le verrons plus loin, la tendance au saignement peut encore persister ; les activateurs se sont fixés probablement sur le caillot d'hémostase, ainsi que le plasminogène circulant, au moment où existait le trouble plasmatique, et entraîne ainsi secondairement sa redissolution. Sur le plan pratique, cette chronologie des faits est très importante : en effet, si les examens ne sont pas faits précocement, on peut devant un malade qui saigne, ne plus retrouver les altérations responsables dans le sang circulant, et méconnaître complètement le diagnostic étiologique d'un saignement anormal.

d) Le retentissement hémorragique d'un saignement anormal sera discuté plus loin et l'on s'efforcera de montrer qu'il s'agit, comme il vient d'être dit, d'une intervention locale des activateurs.

En revanche, il faut souligner que le tableau biologique décrit plus haut, même dans les cas extrêmes, est bien éloigné d'une protéolyse dont les caractères classiques sont :

— la baisse massive du fibrinogène ;
— l'allongement du temps de thrombine par un double mécanisme : chute extrême du fibrinogène et apparition de l'antithrombine VI ;
— l'atteinte des autres protéines de la coagulation et notamment du facteur V.

On peut déjà signaler que cette absence de syndrome protéolytique majeur dans la série des cas étudiés ici, suggère que l'intervention thérapeutique précoce, telle qu'elle a été appliquée chez cette série de 143 opérés, est sans doute capable de prévenir ces troubles.

B. — Sur le plan clinique : les accidents hémorragiques

I. — ANALYSE DU SAIGNEMENT CHIRURGICAL

Son appréciation quantitative doit tout d'abord être envisagée en fonction du temps opératoire.

1° Pendant la thoracotomie, le saignement « normal » est de 300 à 400 ml pour un adulte. Il faut noter qu'à ce moment un opéré qui saigne sera compensé en sang hépariné, lequel induit un état d'hypocoagulabilité susceptible d'aggraver la tendance à saigner.

2° Pendant le temps intra-cardiaque, avec arrêt circulatoire, les pertes sanguines sont minimes et d'ailleurs corrigées immédiatement avec le sang du cœur-poumon artificiel.

3° Après la circulation extra-corporelle, l'évaluation des pertes sanguines se discute en trois périodes :

a) *La période immédiate :* à ce moment, l'héparinémie est neutralisée, et l'on apprécie l'hémostase de l'incision thoracique, de l'incision fémorale. L'importance de l'hémorragie est avant tout fonction du type de l'abord chirurgical (en moyenne 500 à 600 ml pour un adulte).

b) *La période post-opératoire immédiate,* qui comprend les six premières heures, durant laquelle se discute l'obligation d'une réintervention. A ce moment, les pertes sanguines normales sont minimes, de l'ordre de 50 ml/heure. L'opéré est porteur de deux ou trois drains aboutissant à des bocaux gradués dont le niveau est apprécié toutes les heures.

c) *La période secondaire* comprend la première nuit et les vingt-quatre heures suivantes.

Le saignement est en général tari à la trente-sixième heure et la perte sanguine totale au moment de l'ablation des drains, qui a eu lieu à la quarantième heure en moyenne après l'intervention, s'élève à 450 ou 600 ml.

— II —

Il existe des ALTÉRATIONS de ce schéma qui portent sur la chronologie et l'intensité.

Avant la circulation extra-corporelle :

Pour les 143 patients opérés, aucun saignement excessif n'a été signalé. Cependant, sur un cas récent hors statistique, une perte très

anormale de sang, de 1 litre, a pu être rattachée à une hypofibrinogénémie extrême, inférieure à 0,5 g/litre, avec un temps de coagulation très allongé, aboutissant à la formation d'un caillot de mauvaise qualité, et un temps de thrombine très augmenté, mais qui était corrigé par le plasma normal. Il n'a pas été mis en évidence d'hyperactivité lytique.

Après la circulation extra-corporelle :

a) On ne tiendra pas compte des saignements secondaires où chaque fois une cause chirurgicale (déhiscence d'une suture cardiaque) a été retrouvée. Dans ces cas, le saignement a commencé dès la fin de l'intervention et la répétition des examens, leur caractère normal a fait décider la réintervention.

b) En fait, l'intérêt est centré sur les saignements immédiats et de la période post-opératoire précoce.

On analysera trois degrés d'anomalie en les illustrant chacun d'une ou deux observations.

1) L'ONDÉE HÉMORRAGIQUE

Très transitoire et ne se répétant pas, elle est difficilement chiffrable car en fait souvent minime, et correspond plus à une appréciation de mauvaise qualité de l'hémostase qu'à un syndrome hémorragique. Les altérations biologiques sont contemporaines de ce suintement et se réparent spontanément en trente à quarante minutes, parfois moins.

OBSERVATION N° 1

Diagramme inférieur : avant perfusion

Diagramme supérieur : après perfusion. Le diagramme pas très court a conservé une amplitude normale

OBSERVATION N° 1

La malade, Gar... Emilienne, vingt-cinq ans, présente lors du prélèvement effectué à la vingtième minute après l'injection de polybrène (17 h 15), une redissolution du caillot des euglobulines en 30 minutes. L'opérateur note à ce moment même une ondée hémorragique et il précise que l'incision fémorale saigne. A 20 heures, spontanément, sans la moindre thérapeutique, le temps de lyse du caillot sanguin devenait supérieur à 3 jours et le temps de lyse des euglobulines supérieur à 5 heures. Faits qui se maintenaient à minuit. L'hémorragie totale ne dépassait pas 300 ml/m² de surface corporelle pour toute la période post-opératoire.

Le thromboélastogramme, page 65, avec son fuseau caractéristique, pas très court, objectivait cette hyperactivité fibrinolytique transitoire. Il conservait une amplitude normale.

TABLEAU XV

N° 52 — GAR... Emilienne, 25 ans (communication inter-auriculaire opérée le 28 avril 1961)

	Avant C.E.C.	*Après C.E.C.* 17 h 15	20 heures	24 heures
Temps de coagulation	5 mn	5 mn	6 mn	7 mn
Temps de Howell ..	1 mn 15	2 mn		
Temps de Ouick ..	80 %	45 %		
Thromboélastogramme	normal	fuseau, mais a = normal		
Lyse caillot sanguin .	sup. à 2 jours	2 h	sup. à 3 jours	sup. à 3 jours
Lyse caillot euglobulines	sup. à 2 jours	30 mn hémorragie en nappe transitoire	sup. à 5 heures	sup. à 5 heures
Hémorragie totale : 300 ml/m² de surface corporelle				

Ce cas illustre une activité fibrinolytique modérée, spontanément réversible dont la disparition fut surveillée durant trois heures.

OBSERVATION N° 2

Dans le second cas, nous avons, grâce à des examens plus rapprochés (30 minutes d'intervalle), saisi plus précisément la réparation spontanée de l'anomalie. A 18 h 10, le temps de lyse des euglobulines est aux environs de 90 minutes, le caillot sanguin lyse entre 3 et 12 heures. Le thromboélastogramme montre un fuseau, le malade saigne un tout petit peu. Mais il s'agit d'un cas moins pur que le précédent, car il s'associe à cette activité fibrinolytique fruste, incapable à elle seule de justifier ce saignement, une mauvais neutralisation de l'héparine. La sommation de ces deux anomalies suffit à faire saigner. On fait à l'opéré une nouvelle dose de polybrène et le caillot obtenu 30 minutes plus tard a un temps de redissolution supérieur à 3 jours. L'hémorragie post-opératoire sera seulement de 200 ml/m² de surface corporelle.

TABLEAU XVI

N° 39 — CAU... Alain, 21 ans. (Fallot - opéré le 6 mars 1961)

C.E.C.		*Après C.E.C.* 18 h 10		*18 h 40*
Refroidissement 13 minutes	T.C.	13 mn		9 mn
Arrêt 40 minutes	T.Q. Proacc.	31 % 34/23	Polybrène 50 mg car saigne un peu	
Réchauffement 19 minutes	T.E.G.	Fuseau à ↘		
puis 150 mg de polybrène	Lyse *caillot euglobul.*	*Entre 3 h et 12 h* 90 mn		sup. à 3 jours

Il y a eu d'autres cas semblables, dont il n'est pas possible de préciser le pourcentage, étant donné qu'il est difficile d'apprécier certains saignements anormaux minimes et que, pour plusieurs opérés, la constatation d'une anomalie biologique est demeurée sans traduction clinique.

2) L'HÉMORRAGIE
LE SAIGNEMENT EN NAPPE

Il survient assez longtemps après l'injection de polybrène.

OBSERVATION N° 3

Il s'agit d'une petite malade atteinte d'une tétralogie de Fallot, très cyanosée et polyglobulique. Avant la perfusion, un test de von Kaulla à 15 minutes attestait une tendance fibrinolytique nette. Son caillot de sang total lysait en 4 heures. Il y avait un fuseau au thromboélastogramme. Après un arrêt circulatoire prolongé (63 minutes), on observe vers 18 heures une hyperactivité lytique accrue très fortement, puisque le temps de redissolution des euglobulines est de 10 minutes et que le caillot de sang total lyse en 100 minutes. L'enfant saigne beaucoup, présente sur les membres inférieurs de nombreuses plaques ecchymotiques. Vers 20 heures, le test de von Kaulla est encore de 20 minutes. A 21 h 30, on injecte 3 millions d'unités d'inhibiteur et le temps de lyse des euglobulines devient supérieur à 12 heures. Le thromboélastogramme démontre bien cette évolution. Au moment de la lyse aiguë, l'effet compétitif entre la coagulation et la fibrinolyse donne un fuseau extrêmement court et étroit, puis juste avant l'injection de l'inhibiteur, la réparation s'amorçant, on obtient un fuseau plus large et plus long. Enfin, le dernier, concernant un examen fait à 21 h 30, a l'allure d'un diagramme normal.

TABLEAU XVII

N° 38 — BAR... Danièle (opérée le 3 mars 1961)

	20 h	*20 h 10*	*21 h 30*
Inhibiteur		3 millions	
Temps de coagulation	20 mn		20 mn
Redissolution du caillot sanguin			> 3 jours
Redissolution du caillot des euglobulines	20 mn		> 12 heures
Hémorragie : 900 ml/m², surtout par le drain médiastinal supérieur			

De ces observations, il ressort quelques caractères généraux propres aux hémorragies par fibrinolyse :

— le caractère différé du saignement par rapport à la constatation des faits biologiques, qui s'explique par la redissolution du caillot d'hémostase survenant plus ou moins tardivement ;

— la localisation du saignement : les incisions de la thoracotomie et de dénudation ;

— l'évolution par vagues ;

— l'absence de syndrome général. A un moment de l'évolution, on retrouve un test de von Kaulla < 15 minutes qui signe une activité fibrinolytique accrue, puis plus tardivement, on assistera à l'hémorragie ;

— enfin, dès l'injection de l'inhibiteur, dans les minutes qui suivent, le saignement anormal cède et pourtant le prélèvement de sang fait juste avant l'injection thérapeutique ne montre déjà plus d'hyperactivité circulante.

3) LES ACCIDENTS PROTÉOLYTIQUES

Ils constituaient jusqu'à l'avènement de la thérapeutique inhibitrice, et avant notre connaissance des phénomènes biologiques de la fibrinolyse, un des risques majeurs de la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle. Nous n'en avons observé qu'un cas dans cette série, tout au début de notre enquête.

La malade, Mme Buh... Daisy, quarante-deux ans, est opérée le 8 juillet 1960 d'un *ostium primum*. Les examens du début de l'intervention ne mettent en évidence aucune anomalie, si ce n'est au thromboélastogramme une hypercoagulabilité que traduit un raccourcissement de r + k. Mais il n'existe pas de tendance lytique chez cette patiente avant la perfusion. L'arrêt circulatoire est bref : 15 minutes ; cependant, 20 minutes après l'injection de polybrène, le caillot sanguin se redissout en 2 heures et le temps de lyse des euglobulines est de 22 minutes. Une heure et demie plus tard (soit 19 heures), se déclenche le syndrome hémorragique et cette fois le sang prélevé est incoagulable. Le saignement s'accentue. Des hématomes apparaissent. A 19 h 50, on injecte une première dose de 4 millions d'inhibiteur. A 20 h 30, le temps de coagulation est encore très allongé, et le caillot ne se redissoudra pas. A 21 heures, on injecte une seconde dose de « polybrène ». Le syndrome hémorragique est jugulé, mais temporairement, il reprend vers 2 heures du matin et, vers 6 heures du matin, il y a une hémorragie extériorisée très importante dépassant 2 litres et aussi, semble-t-il, une hémorragie non extériorisée, car l'un des drains s'est bouché. A 9 heures, la malade meurt en collapsus.

A l'autopsie, on retrouvera dans son thorax 1,5 litre de sang coagulé ; cette coagulation entraînant l'obstruction du drain a été probablement à l'origine de la mort.

Ainsi, si l'exagération d'une activité semble extrêmement fréquente après la perfusion en chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle, le danger d'hémorragie lié à cette hyperactivité et son degré sont plus difficiles à préciser : en effet, certains saignements modérés échappent à l'appréciation clinique. Rappelons les différents aspects des hémorragies :

— l'ondée hémorragique, brève, se réparant spontanément dans un bref délai ;

— le saignement en nappe, d'évolution imprévisible, imposant souvent la mise en œuvre de la thérapeutique ;

— le saignement généralisé pouvant évoluer vers le drame hémorragique, exigeant toujours la mise en œuvre de la thérapeutique inhibitrice et l'association de la thérapeutique substitutive, sous forme de transfusion de sang total, ou de perfusion de fibrinogène.

Néanmoins, de notre enquête, se dégage quelques notions générales :

1° Seuls les temps de lyse déterminés par la méthode aux euglobulines, inférieurs à dix minutes, comportent un retentissement hémorragique fréquent.

2° Les fibrinolyses de moindre intensité sont parfaitement supportées.

3° La sommation des deux anomalies : reliquat d'héparine et fibrinolyse, favorise le saignement.

4° Le manque de parallélisme entre la fréquence de l'exagération de l'activité fibrinolytique et les accidents hémorragiques, tient probablement au caractère fugace de l'anomalie biologique. Ces fibrinolyses de courte durée, « en coup d'archet », restent souvent d'ailleurs sans traduction clinique.

5° Toutes les fois où un retentissement hémorragique nous a amené à entreprendre la thérapeutique inhibitrice, nous avons assisté, dans les minutes qui suivaient l'injection, à l'arrêt du saignement et à la correction des signes biologiques.

CHAPITRE VII

DETERMINISME DE CES FIBRINOLYSES

Le mécanisme et l'étiologie du syndrome hémorragique prêtent à discussion.

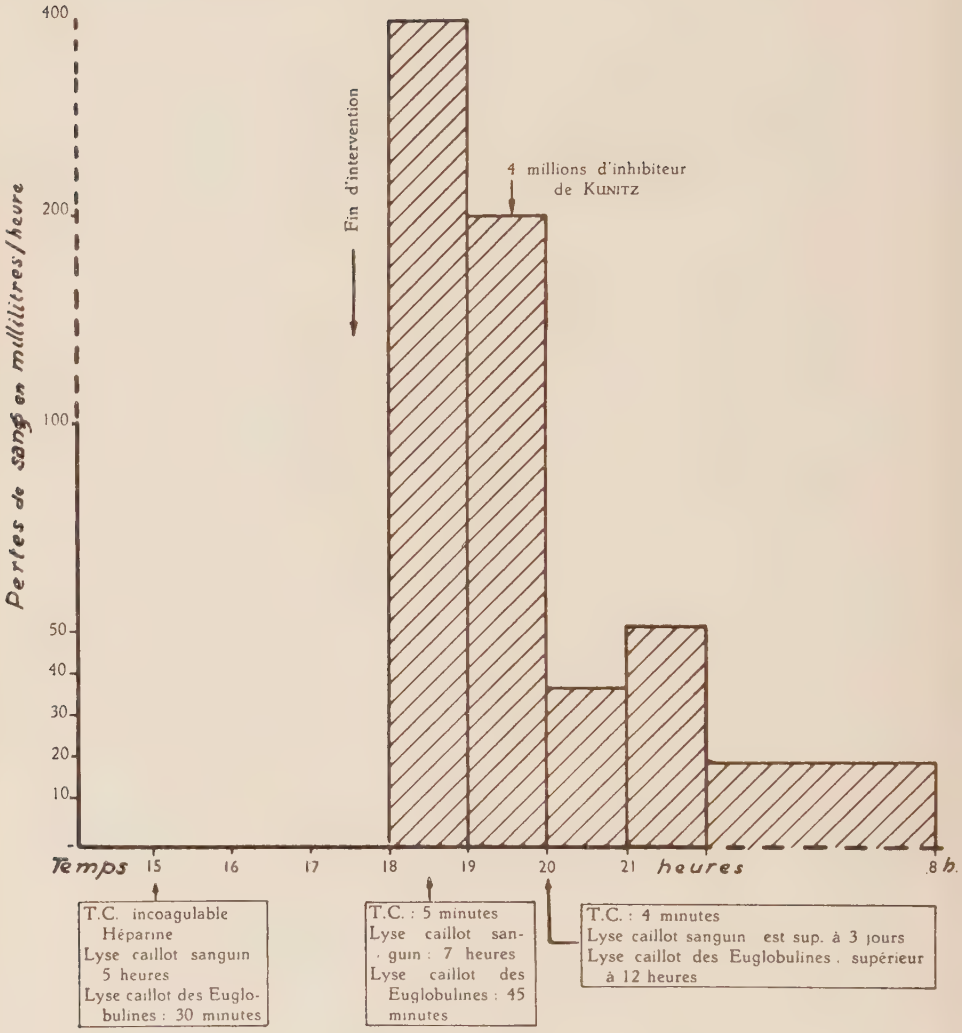
Différents facteurs ont été rendus responsables de l'hyperactivité de l'activateur du plasminogène, comme la durée de la perfusion, le degré d'acidose, le type de lésion cardiaque, les phénomènes de contact, le type d'anesthésie, la durée de l'arrêt circulatoire, le temps de défibrillation.

Il est également logique de penser que la correction brutale de l'hypocoagulabilité du sang que réalise l'injection de protamine ou de polybrène peut suffire à déclencher cette activation du système fibrinolytique, d'autant plus que cette activité est survenue en général aussitôt après la fin de l'injection de l'antidote de l'héparine.

Certains de ces facteurs ont fait l'objet d'une étude à propos de quelques cas.

1° Il semble bien que les phénomènes de « contact » réalisés au maximum par le brassage du sang dans le circuit extra-corporel favorisent une augmentation de l'activité fibrinolytique. A l'appui de cette hypothèse, 10 examens de sang de pompe prélevé au début de l'intervention (ce prélèvement était constitué par l'échantillon-pilote de chaque flacon de sang utilisé) et en fin de perfusion, ont montré huit fois à la fin de la perfusion une activité lytique franche ou modérée. Mais il faut noter également que tantôt cette hyperactivité a été retrouvée accrue chez l'opéré à la fin de la C.E.C., tantôt elle n'a pas été rencontrée.

2° A propos de 70 cas, nous avons essayé d'établir un parallélisme entre l'apparition d'une fibrinolyse et les temps de perfusion et d'arrêt circulatoire. Dans cette série, la moyenne de durée de la perfusion était de trente-six minutes, et la moyenne de l'arrêt circulatoire était de trente-deux minutes. Il n'existe pas de corrélation entre la durée de la perfusion ou de l'arrêt circulatoire et la fréquence de lyse.



CAS N° 26 — Dom... Gilles, 14 ans, 30 kg. Tétralogie de Fallot
Globules rouges : 6.500.000

3° La polyglobulie, surtout, nous a paru jouer un rôle prédisposant indiscutable dans le développement de cette activité lytique. La fréquence d'une augmentation de l'activité fibrinolytique est considérable chez ces patients, puisque nous retrouvons cette anomalie 19 fois pour 24 malades polyglobuliques sur 47 cas de Fallot. D'autre part, avant la perfusion, l'existence d'une activité lytique pathologique ne se rencontre presque exclusivement que dans cette catégorie de malades. L'observation suivante vient à l'appui de cette étiologie possible.

Il s'agit d'un enfant de quatorze ans atteint d'une tétralogie de Fallot, polyglobulique (6,5 M). A l'intervention, la découverte d'une anomalie, interdisant la ventriculotomie, fait renoncer à la circulation extra-corporelle. Or, déjà au premier prélèvement (à 15 heures), au moment de la thoracotomie, le temps de lyse des euglobulines est à 30 minutes, le caillot de sang total se redissout en 5 heures et, dès le début de l'intervention, on signale une tendance hémorragique. A 18 h 30, les anomalies persistent : le temps des euglobulines se maintient à 45 minutes, le malade saigne régulièrement mais de façon modérée, puis les pertes sanguines s'accentuent de façon inquiétante. Etant donné la notion antérieure d'une hyperactivité lytique, on décide l'injection de 4 millions d'unités d'inhibiteur de Kunitz. Dès lors, dans les minutes qui suivent, les pertes sanguines sont considérablement réduites. Un examen pratiqué à ce moment montre que le caillot sanguin ne se dissout pas en 3 jours, et le caillot des euglobulines a un temps de lyse supérieur à 12 heures.

Un tel cas met hors de cause la circulation extra-corporelle et jette une lueur sur cette autre étiologie qu'est la polyglobulie. Ainsi, la pathogénie de la lyse est probablement multiple.

En effet, certains opérés présentaient déjà au début de l'intervention une hyperactivité lytique qui s'est, selon les cas, ou aggravée ou corrigée. D'autres enfin n'ont eu cette tendance lytique qu'après la perfusion . Peut-être même peut-on expliquer la variabilité des manifestations cliniques de la fibrinolyse par des mécanismes biologiques différents.

CHAPITRE VIII

ATTITUDE THERAPEUTIQUE PROPOSEE

Afin de ne pas instituer une thérapeutique aveugle et avant d'envisager les moyens de traitement dont nous disposons, il faut rappeler :

1° La nécessité des examens pré-opératoires systématiques et surtout de celui fait juste avant la perfusion, à la recherche d'une éventuelle activité lytique. Une anomalie constatée à ce moment-là doit conduire à une extrême vigilance, si l'opération est poursuivie.

2° La nécessité de répéter les examens, étant donné le caractère évolutif de ces altérations imprévisibles dans le temps et dans leurs manifestations cliniques.

3° Enfin, la nécessité d'utiliser des épreuves simples, fidèles, à réponse rapide, c'est-à-dire essentiellement le temps de lyse des euglobulines qui présente l'avantage de pouvoir être fait sur le sang hépariné et qui, de plus, est susceptible de renseigner sur l'intensité de la lyse.

En fonction de ces données, il est possible d'adapter à chacun des types cliniques rencontrés les indications respectives de la thérapeutique substitutive à base de sang total et de fibrinogène (certains auteurs insistent sur la présence de plasminogène dans la fraction I de Cohn et pour cette raison lui préfèrent le sang total) et des différents types d'inhibiteurs de la fibrinolyse.

a) Dans les cas extrêmes d'incoagulabilité sanguine correspondant aux grandes protéolyses, la thérapeutique substitutive associée à la thérapeutique inhibitrice doit permettre de reconstituer en partie le capital fibrinogène du malade et de supprimer l'activité lytique accrue pour obtenir l'arrêt du saignement. C'est dans les formes de fibrinolyses aiguës avec retentissement hémorragique grave que l'étude de l'activité lytique résiduelle nous paraît très intéressante. L'épreuve du mélange à parties égales ou en proportions variables du plasma pathologique et du plasma normal permet de guider la thérapeutique

substitutive. C'est ainsi que pour un cas de fibrinolyse mortelle (suivi en dehors de ces 143 opérés qui ont fait l'objet de notre étude) au cours d'un traitement chirurgical d'une tétralogie de Fallot, le plasma de la malade lysait dix fois son propre volume de plasma normal, c'est-à-dire que la masse plasmatique de la malade était capable de lyser des quantités de l'ordre de 100 g de fibrinogène, ce qui fait comprendre l'échec de la thérapeutique substitutive utilisée isolément avant l'avènement des agents antifibrinolytiques.

b) Dans les cas de lyse franche ou aiguë, la constatation d'une altération biologique précède généralement le saignement. L'attitude adoptée est l'expectative vigilante en renforçant les transfusions de sang frais. Dès la survenue du retentissement hémorragique, la mise en œuvre de la thérapeutique inhibitrice à doses appropriées permet de juguler le syndrome hémorragique et l'anomalie plasmatique. Les bilans de lyse sont répétés et confirment cette correction ou commandent une nouvelle injection de l'inhibiteur de Kunitz. Par contre, si cette lyse s'accompagne d'un allongement du temps de thrombine par fibrinopénie ou par antithrombine VI témoin d'une fibrinogénolyse, le recours aux inhibiteurs est fortement recommandé.

c) Dans les cas de lyse fruste ou modérée, l'incidence hémorragique est rarissime. La preuve d'une hyperactivité lytique commande la surveillance de l'opéré, en sachant que l'anomalie est susceptible de céder spontanément ou de s'aggraver.

Chaque fois qu'un saignement anormal nous a obligé à entreprendre la thérapeutique antifibrinolytique, nous avons pu vérifier *in vivo* et *in vitro* la correction du syndrome fibrinolytique.

De plus, après avoir mis en évidence ce que nous pensons être le mécanisme biologique de ces accidents, à savoir un excès d'activateur, nous avons voulu expérimenter un traitement à visée pathogénique, et c'est pourquoi sur quelques malades nous avons pu vérifier *in vitro* l'action inhibitrice de l'acide epsilon-amino-caproïque, à la dose de $1/10^{e}$ de mg par millilitre de plasma, qui correspond à une activité anti-activateur et non antiplasminique. (alkjaersig-Melon)

Nos premiers résultats confirment l'efficacité de l'acide epsilon-amino-caproïque sur la fibrinolyse en chirurgie cardiaque.

CONCLUSION

Le risque hémorragique constitue en chirurgie cardiaque la principale cause de mortalité liée à la circulation extra-corporelle. La surveillance per-opératoire de la coagulation et de la fibrinolyse dans cette chirurgie, a été pratiquée chez 143 malades.

I. — Le premier objectif a été la neutralisation correcte de l'héparine après la perfusion, contrôlée par le temps de thrombine et, éventuellement, l'épreuve au bleu de toluidine.

Une neutralisation défectueuse n'a pu être rendue responsable d'un saignement anormal post-opératoire que très exceptionnellement. Dans presque tous les cas, la correction nécessaire a été facilement obtenue par une courte perfusion de polybrène, qui met fin à la circulation extra-corporelle. Une seconde injection de cet antidote n'a été nécessaire que dans un petit nombre de cas.

II. — L'étude des plaquettes et des facteurs de la coagulation, complétée par la thrombodynamographie, apporte des résultats conformes aux données classiques mais ne suffit pas à expliquer les accidents hémorragiques.

III. — Mais notre principal objectif était d'expliquer les saignements anormaux survenant après la perfusion et de préciser la part de la fibrinolyse. En effet, certains accidents hémorragiques mortels observés dans une série antérieure étaient sous la dépendance d'un grand syndrome protéolytique.

Le dépistage systématique d'une hyperactivité fibrinolytique vingt minutes après la neutralisation de l'héparine, repose sur un ensemble d'examens : redissolution des caillots plasmatiques et sanguins, le test aux euglobulines de Von KAULLA qui occupe une place de plus en plus prédominante, et la méthode des plateaux d'ASTRUP.

Cette recherche systématique de l'activité fibrinolytique nous a montré son assez grande fréquence (55 % des cas) chez 143 malades, dont 11 cas de fibrinolyse aiguë.

IV. — En outre, nous avons cherché à analyser le mécanisme de ces fibrinolyses. Le plasma et la fraction euglobulinique ont été analysés avant et après activation par la streptokinace, et dans quelques cas par l'urokinase par la méthode d'Astrup et de Lassen.

Les résultats de cette dernière étude suggèrent :

a) que le taux de plasmine libre dans le plasma est peu élevé dans la série des cas étudiés ne comportant pas d'accidents cataclysmiques ;

b) qu'il existe, par contre, une élévation très marquée du taux des activateurs plasmatiques de la fibrinolyse dans les mêmes cas.

Il n'existe pas de fibrinogénolyse importante et le taux du fibrinogène n'est pas abaissé de façon significative. Le tableau biologique ainsi réalisé est nettement défini. Il diffère de celui rencontré au cours des grandes protéolyses hémorragiques antérieurement observées, de même que les allures cliniques des accidents hémorragiques observés dans l'une ou l'autre éventualité diffèrent sensiblement.

V. — Enfin, la recherche étiologique de ces troubles biologiques nous a montré la particulière prédisposition que réalise la polyglobulie. C'est ainsi que 13 opérés dont 9 tétralogies de Fallot, présentaient une tendance à la fibrinolyse avant la mise en route de la circulation extra-corporelle retrouvée au moins au même degré ou même exagérée à la fin de la circulation extra-corporelle.

En outre, dans 19 sur 47 maladies de Fallot opérées, une hyperactivité lytique a été rencontrée.

VI. — La traduction hémorragique d'une exagération de l'activité fibrinolytique a été analysée. Seuls les temps de lyse du caillot d'euglobulines, égaux ou inférieurs à quinze minutes, s'accompagnaient d'un syndrome hémorragique relativement fréquent. Le défaut de parallélisme étroit entre le degré de fibrinolyse et l'apparition d'un syndrome hémorragique s'explique par la fugacité du trouble biologique qui, dans la presque totalité des cas, s'amende spontanément en moins de deux heures.

L'ensemble des informations biologiques explique le caractère retardé et localisé du saignement dans les formes subaiguës : il s'agit d'une redissolution des caillots de l'hémostase chirurgicale.

Au type d'altération biologique individualisée correspond donc un retentissement hémorragique réagissant toujours favorablement et immédiatement à l'inhibiteur de Kunitz.

L'attitude qui résulte de toutes ces notions nouvelles est de réserver l'inhibiteur de Kunitz à doses suffisantes aux seuls cas où un saignement préoccupant coexiste avec une activité lytique exagérée.

En définitive, à côté du contrôle de la neutralisation correcte de l'héparine, l'exploration de la coagulation per-opératoire désormais classique doit s'attacher à la recherche d'une activité lytique exagérée aussi bien avant qu'au cours de l'intervention. Cette surveillance biologique s'appuie essentiellement sur la mesure du temps de thrombine et sur le test aux euglobulines ou test de Von KAULLA. La polyglobulie constitue une prédisposition importante aux accidents fibrinolytiques.

La variabilité de la fibrinolyse qui, en certains cas, évolue par ondes, nécessite une surveillance renouvelée.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MARCHAL

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

TECHNIQUES PARTICULIERES UTILISEES AU COURS DE CETTE ENQUETE

A côté des différentes techniques mises en œuvre pour le dépistage systématique de l'hyperactivité fibrinolytique, il faut réserver une place aux tests plus sélectifs, plus analytiques dont l'intérêt n'est parfois apparu que secondairement et qui ont été utilisés pour préciser certains points particuliers du mécanisme de l'hyperactivité fibrinolytique.

I. — OBSERVATION DE LA LYSE D'UN CAILLOT SENSIBILISÉ PAR LA DILUTION

La dilution du sang ou du plasma exalte l'activité fibrinolytique en réduisant l'action des inhibiteurs.

1) Technique de Mac Farlane

On prépare parallèlement deux séries de dilutions de plasma citraté au 1/16, 1/32, 1/64, en tampons de Michaelis et sous un volume final de 1,6 ml.

Une série de dilutions est coagulée par l'addition de 0,05 ml d'une solution de thrombine de 20 u/ml.

La seconde série de dilutions est coagulée par l'addition de 0,1 ml d'une solution de chlorure de calcium 0,05 M.

Il faut ensuite placer les tubes au bain-marie, les observer par intervalles durant 24 heures et noter le temps de lyse. Ce dernier est normalement supérieur à 48 heures. La dilution a pour conséquence la formation d'un caillot de mauvaise qualité, souvent simple voile de fibrine dont l'observation peut être facilitée par un éclairage convenable sur fond noir.

2) Technique de Fearnley

Elle consiste à prélever directement 0,2 ml de sang veineux dans un tube contenant 1,7 ml d'une solution de tampon-phosphates à pH 7,4 et

0,1 ml d'une solution de thrombine à 50 u/ml. Dès la coagulation, le tube est placé à 4° C pendant 30 minutes puis il est porté au bain-marie à 37° C. Le temps de lyse moyen est de 6 heures environ avec, comme limites extrêmes chez les sujets normaux, entre 1 heure et 2 heures.

3) Technique de Fearnley modifiée

Elle consiste à prélever par ponction veineuse en seringue siliconée 2 ml de sang qui sont transférés dans un tube à centrifuger entouré de glace.

1 ml de sang est immédiatement projeté dans 9 ml de tampon phosphate contenus dans un Erlenmeyer entouré de glace.

A 2 ml de cette dilution, on ajoute 0,1 ml d'une solution de thrombine à 50 u/ml.

Dès la coagulation, le tube est placé pendant 30 à 60 minutes dans de la glace puis porté au bain-marie à 37° C. Au bout de 30 minutes le tube est roulé dans les mains pour décoller le caillot des parois, celui-ci doit néanmoins rester suspendu par son extrémité supérieure. L'examen est pratiqué en triple, le temps de lyse sera la moyenne des trois résultats.

II. — ÉTUDE ANALYTIQUE DU SYSTÈME FIBRINOLYTIQUE

Le dosage des différents facteurs de l'activité lytique n'a d'intérêt que pour comprendre le mécanisme de la lyse et reste encore actuellement du domaine de la recherche. Il existe de très nombreuses techniques. Elles ont en commun la mesure du temps de lyse d'un substrat d'origine animale ou synthétique.

Trois types de substrat sont communément employés :

a) la fibrine, constituée par du fibrinogène humain ou bovin coagulé par la thrombine;

b) d'autres protéines et plus particulièrement la caséine et la gélatine;

c) des substrats synthétiques qui sont des esters d'amino-acides tels que le T.A.M.E. (Tosyl-Arginine-Méthyl-Ester), le B.A.M.E. (Benzoyl, Arginine-Méthyl-Ester), la L.E.E. (Lysine-Ethyl-Ester), la L.M.E. (Lysine-Méthyl-Ester).

La fibrine est le substrat le plus naturel et le plus sensible à l'activité lytique, mais les techniques qui l'utilisent présentent l'inconvénient majeur d'introduire avec le substrat protéique des quantités plus ou moins importantes de plasminogène, qui souillent tous les réactifs fibrinogènes. C'est ce qui a conduit au dosage de l'activité protéolytique sur les substrats synthétiques et les substrats de caséine et de gélatine. Les différentes techniques peuvent permettre le dosage du plasminogène, de la plasmine libre, des antiplasmines.

DOSAGE DE LA PLASMINE LIBRE

1) Technique selon Niewiarovski

On fait agir le plasma à étudier à différentes dilutions sur un caillot créé par action de la thrombine sur du fibrinogène bovin exempt de plasminogène et dont on étudie le temps de lyse. L'activité de la plasmine testée est exprimée en pourcentages de l'activité d'une solution de plasmine standard.

2) Technique de Remmert et Cohen et variante

On étudie la protéolyse de la caséine par le plasma pathologique.

On peut également utiliser comme substrat le B.A.M.E. en se souvenant de ce que l'activité estérasique observée n'est pas liée à la seule plasmine parce que de nombreux autres enzymes sont aussi capables d'hydrolyser le B.A.M.E. C'est pourquoi il convient d'effectuer le dosage après une incubation de 2 minutes (réaction témoin) et de 32 minutes. La différence d'activité serait uniquement liée à l'action de la plasmine.

DOSAGE DU PLASMINOGÈNE

Il est mesuré après sa conversion en plasmine par un taux optimum de Streptokinase.

1) Technique selon Niewiarovski

Après avoir activé par une solution de Streptokinase à 200 u/ml différentes dilutions arithmétiques du plasma ou des euglobulines du 1/2 au 1/32e, on étudie l'activité fibrinolytique à l'égard d'un caillot créé par addition de thrombine à du fibrinogène bovin exempt de plasminogène (fibrinogène de Keckwick). Une courbe d'étalonnage de plasminogène permet le calcul par interpolation de l'activité du plasminogène dans l'échantillon examiné.

2) Technique de Remmert et Cohen, modifiée par Alkaersig, Fletcher et Collaborateurs, utilisant la protéolyse de la caséine.

La plasmine possède une action caséinolytique qui se traduit par la libération de tyrosine et l'évaluation spectrophotométrique de cet acide aminé, permet par conséquent le dosage de la plasmine. Dans le cas du plasma sanguin, le dosage de la plasmine obtenue par activation du plasminogène par la Streptokinase, est faussé par la présence d'antiplasmines physiologiques. C'est pourquoi il faut, dans un premier temps, éliminer ces inhibiteurs soit

en utilisant les euglobulines du plasma, soit en acidifiant à pH^2 le plasma humain par addition d'une solution de ClH 1/6 N puis d'un égal volume de NaOH. L'unité d'activité est de 350 γ de tyrosine libérée par heure dans la technique non modifiée et de 180 γ seulement pour Fletcher.

3) Technique de Schwert et Takeneka (Hydrolyse de B.A.M.E.)

Dans le cas du dosage du plasminogène utilisant le B.A.M.E. comme substrat, la destruction préalable des inhibiteurs n'est plus indispensable. On détermine simultanément par spectrophotométrie à 2.580 Å la différence d'absorption avant et après action sur un échantillon plasmatique de la Streptokinase. L'activité de la B.A.M.E. estérase plasmatique spontanée se soustrait de l'activité globale observée dans le spécimen contenant de la Streptokinase pour obtenir une estimation de l'activité propre à la plasmine, donc au plasminogène. Les résultats sont exprimés en u/ml. Une unité représente 1 γ de substrat hydrolysé par minute, dans les conditions du test par cette méthode, le plasma normal contient $65 \pm 15 \times 10^{-2}$ u par ml de plasma.

Intérêt du dosage du plasminogène :

La fibrinolyse entraînant une consommation du plasminogène, on comprend l'intérêt de ces dosages qui peuvent constituer un test rétrospectif d'une activité lytique. Son taux normal est, selon Fletcher, de 3,8 unités caséinolytiques par ml de plasma, c'est-à-dire que 1 ml de plasma débarrassé de ses inhibiteurs et complètement activé libère $180 \times 3{,}8$ γ de tyrosine.

DOSAGE DES ACTIVATEURS DU PLASMINOGENE DANS LE PLASMA

1) Technique de Fletcher

Dans un premier temps, on réalise une mixture d'activation au moyen de plasminogène humain purifié, préparé selon la méthode de Kline et titrant 970 unités caséinolytiques par ml et de la solution d'euglobulines plasmatiques du patient. Le plasminogène humain apporte un excès constant de substrat, tandis que les euglobulines sont la source d'activateurs libérés des inhibiteurs plasmatiques. Les activateurs ont transformé le plasminogène en plasmine. A intervalles réguliers, on introduit une partie aliquote de cette mixture dans une solution de fibrinogène bovin. Après coagulation du mélange par la thrombine, on mesure les temps de lyse. Ce temps sera d'autant plus court qu'il y a eu production d'une plus grande quantité de plasmine, laquelle est directement liée à la concentration des euglobulines en activateurs. Par définition, la concentration unitaire en activateur est celle qui se traduit par un temps de lyse de trente minutes dans les conditions expérimentales.

2) Technique de Guest et Celander

Une technique simple a été développée pour doser ce facteur activable par la streptokinase, et qui convertit la profibrinolysine humaine ou bovine en fibrinolysine. Il faut disposer de fibrinogène bovin qui renferme du plasminogène en quantité constante et apporte aussi le substrat fibrineux après coagulation par la thrombine. Le plasma humain est dilué dans du sérum physiologique et activé par une solution de streptokinase. La dilution donnant un temps de lyse de 800 secondes contient par définition 1/10e d'unité par ml de plasma, de protéinase activée. Normalement, 1 ml de plasma pur contient 350 unités de protéinase. Il faut tenir compte des dilutions éventuelles du plasma par l'anticoagulant utilisé, citraté ou oxalaté.

3) Dosage du proactivateur selon Blix

Il s'agit d'une variante de la technique précédente dans laquelle le plasma humain est uniquement la source du proactivateur et le plasma bovin à la fois celle du plasminogène et du fibrinogène. On réalise l'activation du proactivateur (dilution plasmatique de 1/10e à 1/160e) par une solution de streptokinase à 8.000 u/ml et on étudie le produit de conversion sur un plasma bovin coagulé par la thrombine. L'effet inhibiteur des fortes concentrations de streptokinase sur le système fibrinolytique rapporté par Christensen n'est pas retrouvé sur le système « plasma-bovin ». Les doses de streptokinase introduites en excès par rapport à la concentration en proactivateur ont pour effet une activation extrêmement rapide de ce dernier.

4) Dosage du proactivateur selon Niewiarovski

Après activation de différentes dilutions du plasma à étudier (1/12e, 1/1.000e) par une solution de streptokinase, on mesure le temps de lyse en utilisant les euglobulines du plasma de bœuf comme substrat.

DOSAGE DE L'ACTIVITE ANTIPLASMINIQUE

Il n'existe pas de techniques entièrement satisfaisantes à l'heure actuelle.

1) Technique de Niewiarovski

On dose l'activité de l'antiplasmine plasmatique soit par rapport à une solution de plasmine, soit par rapport à une plasmine obtenue après activation par la streptokinase d'un plasma *témoin* ou testé, sur un caillot substrat.

Dans ces tests, l'inhibition de la plasmine dépend autant de la quantité de l'antiplasmine que de la quantité du plasminogène du plasma.

2) Technique de Fletcher

On mesure l'activité de l'antiplasmine d'un plasma à tester par son pouvoir inhibiteur sur une plasmine purifiée, préparée selon *Fletcher* et titrant 33,3 unités caséinolytique/ml (ou 57 U caséine/mg de tyrosine). L'activité protéolytique à l'égard de la caséine est mesurée et exprimée en % d'inhibition par rapport à l'activité du spécimen de plasmine. Cette méthode, bien qu'imprécise, donne des résultats reproductibles.

3) Technique de von Kaulla

Enfin, une estimation de l'antifibrinolysine du plasma peut être faite à partir du liquide surnageant obtenu après précipitation des euglobulines et qui est dépourvu d'activité fibrinolytique. On étudie l'action inhibitrice de 0,05 ml de ce surnageant à l'égard d'un système fibrinolytique constitué par 0,05 ml d'une solution à 10 % de fibrinolysine, et 0,1 ml de fibrinogène bovin préalablement traité par SO_4Ba et coagulé par une solution de thrombine bovine. Le temps passe de cinq minutes à deux heures et plus après l'introduction du liquide surnageant (solution d'antiplasmine), le retard de la lyse est fonction de l'activité des inhibiteurs qu'il renferme.

BIBLIOGRAPHIE

I. — CONCERNANT LA COAGULATION EN CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE

ALLEN (J.G.). — Problems and questions on coagulation of blood arising from the use of extra-corporeal circulation pump and oxygenators. (J.G. Allen ed., Extracorporeal circulation, Springfield, Charles C. Thomas, 1958, III, 231-252.)

BROWN (I.W. Jr) and SMITH (W.W.). — Hematologic problems associated with the use of extracorporeal circulation for cardiovascular surgery. (*Ann. Int. Med.*, 1958, 49, 1035-1048.)

BUNKER (J.P.) and GOLDSTEIN (Robert). — Coagulation during hypothermia in man. (*Society for Experimental Biology and Medicine*, 1958, 97, 199-202.)

DERRICK (C.D.), HERVY (E.), AVENETTE (J.R.), RICHARD (M.), PETERS, KENNETH (M.) and BRINKHOUS. — The hemorragic syndrome complicating extra-corporeal shunting of blood, and experimental study of its pathogenesis. (Thrombosis and diathesis haemorrhagica.)

DUBOURG (G.), TRARIEUX (M.), FONTAN (F.), MOULINIER (J.), BRICAUD (H.) et BROUSTET (P.). — La neutralisation de l'héparine par la protamine au décours des interventions sous circulatoires extra-corporelle. (*Rev. Franç. d'Etudes Clin. et Biol.*, 1960, 5, 691-696.)

GOLLUB (S.), ULIN (A.W.), WINCHELL (H.S.), EHRLICH (E.) and WEISS (W.). — Hemorragic diathesis associated with massive transfusion. (*Surgery*, 1959, 45, 204-222.)

GOUNOT (J.), ESTANOVE (S.), GOUNOT (R.), ESTANOVE (J.F.) et MARION (P.). — Les altérations du sang observées au cours des hypothermies profondes. (*III*e *Congrès Nation. de Tr. Sang.*, Lyon, Bascou éd., 7-10 juin 1960.)

GUILLIEN (J.P.) et BRUNENGO (C.G.). — Prévention et traitement des hémorragies par hypocoagulabilité dans la circulation extra-corporelle. (*III*e *Congrès Nation. de Tr. Sang.*, Lyon, Bascou éd., 7-10 juin 1960.)

HERBERT (A.), PERKINS (M.D.), JOLIN (J.), OSBORN (M.D.) and (F.), GERBODE (M.D.). — The management of abnormal bleeding following extracor-poreal circulation. (*Ann. Intern. Med.*, 1959, 51, n° 4.)

Hurt (R.), Perkins (H.A.), Osborn (J.J.) and Gerbode (F.). — The neutralization of heparin by protamine in extracorporeal circulation. (*Surgery,* 1956, 32, 612.)

Hougie (C.). — Practical considerations in the control of bleeding associated with extracorporeal circulation. (*Acta Hemat.,* 1960, 24, 130-134.)

Hougie (C.), Garrard (M.E.), Warren (W.D.), Darnmann (F.) and Muller (W.H. Jr). — Coagulation problems relating to the use of the extracorporeal circulation in man. (*Proc. Seventh Congr. ; Blood Transfusion,* pp. 28-31.)

Ingram (C.I.C.). — Variations in the reaction between thrombin and fibrinogen and their effect on the prothrombin time. (*J. Clin. Pathol.,* 1955, 8, 318-323.)

Marchal (G.), Samama (M.), Auvert (J.), Duhamel (G.) et Yver (J.). — Guérison d'un accident fibrinolytique aigu par un nouvel agent antiprotéolytique au cours d'une anastomose porto-cave. (*Sem. Hôp.,* 1961, n° 28, 1700-1704.)

Marchal (G.), Weiss (M.), Samama (M.), Yver (J.), Dubost (Ch.). — Résultats thérapeutiques de l'inhibiteur de Kunitz dans les accidents fibrinolytiques. (*IX*e *Congrès de la société internationale d'hématologie,* Mexico, août-septembre 1962.)

Marchal (G.), Samama (M.), Mirabel (J.) et Vaysse (J.). — Fibrinolyse cataclysmique au cours d'un traitement chirurgical d'une tétralogie de Fallot en circulation extra-corporelle. Résultats encourageants *in vitro* d'un agent fibrinolytique. (*Sem. Hôp.,* 1960, n° 32-33, 1994-1996.)

Matzke (J.), Smith Jenzey (R.) and Rygg (I.H.). — Coagulability during extracorporeal circulation with particular reference to antihaemophilic factor B (factor IX). (*Symposium, Queen's College,* Dundee, Scotland, D.C. Thomson and C. ed., sep.-oct. 1960.)

Mustard (J.F.), Hoeksema (T.D.), Mustard (W.J.) and Roussell (H.C.). — Clotting mechanism during extracorporeal shutting of blood. (*The Eighth Congr. of the Internat. Society of Blood Transfusion,* Tokyo, September 1960, 12-15.)

Osborn (J.J.), Mackensie (R.), Shaw (A.), Perkins (H.A.), Hurt (R.) and Gerbode (R.). — Cause and prevention of hemorrhage following extracorporeal circulation. (*Surg. Forum,* 1955, 6, 196.)

Peden (J.C.) and Mc Farland (J.A.). — Use of the plasma thrombin time to assess the adequacy of *in vivo* neutralization of heparin. Comparative studies following operations employing extracorporeal circulation. (*Blood,* 1959, 1230-1236.)

Perkins (H.A.), Osborn (J.J.) and Gerbode (F.). — Platelet loss in operations with an artificial heart lung apparatus. (*Clin. Research Proceed.,* 1957, 5, 35.)

PERKINS (H.A.), OSBORN (J.J.), HURT (R.) and GERBODE (F.). — Neutralization of heparin *in vivo* with protamine : a simple method of estimating the required dose. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1956, 48, 223.)

PERKINS (H.A.), OSBORN (J.J.) and GERBODE (F.). — Problems in coagulation. (Extracorporeal circulation, Springfield, Ill., Ch. Thomas ed., 1958, 253-260.)

PRESTON (F.W.) and PARKER (R.P.). — New antiheparin agent « polybrene ». (*A.M.A. Arch. Surg.*, 1953, 66, 545.)

ROSS (A.), AHYES and MORRIS (K.N.). — Thrombocytopenia following extracorporeal circulation for open heart surgery. (*Eighth Congr. of the Int. Soc. Blood Transfusion*, Tokyo, September 1960, 12-15.)

ROTHNIE (N.G.) and KINMONTH (K.B.). — Abnormal haemorrhage after perfusion. The importance of unneutralized heparin and fibrinogen depletion. (*Symposium Queen's College*, Dundee, Scotland, D.C. Thomson and C. ed., 1960.)

SAMAMA (M.), WEISS (M.), YVER (J.), MARCHAL (G.), DUBOST (Ch.). — Coagulation et circulation extra-corporelle avec hypothermie profonde. (*Ann. de chir. thor. et cardio-vasculaire.* vol. I, n° 2, mai 1962.)

SAMAMA (M.), YVER (J.), WEISS (M.). — Mécanisme de l'activation du système fibrinolytique en chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle et hypothermie profonde. (*Congrès national de transfusion sanguine.* Toulouse, juin 1962. (*A paraître dans hémostase 1963.*)

SARAJAS (H.S.S.), KRISTOFFERSSON (R.) and FRICK (M.A.). — Release of 5 hydroxytryptamine and adenosine triphosphate in extracorporeal circulation systems as a result of corpuscular blood trauma. (*Ame. Journ. of Physiol.*, 1959, vol. 187.)

SHARP (A.), EXCELL (B.), SALZMANN (R.) and THORUP (O.). — The haematology of extracorporeal circulation with and without hypothermia. (*Symposium Queen's College*, Dundee Scotland, D.C. Thomson and C. ed., 1960, 88-93.)

SOULIER (J.P.). — Surveillance d'un traitement héparine, appréciation de la dose de protamine à injecter. (*Presse Méd.*, 1959, 58, 2187-2188.)

THOUVEREZ (J.P.). — Etude de l'hémostase au cours des circulations extra-corporelles. (*III^e Congrès Nat. de Transf. Sang.*, Lyon, Bascou éd., 7-10 juin 1960.)

VERSTRAETE (R.), AVRERY (A.) and VERMYLEN (C.). — Blood coagulation problems during extracorporeal circulation in man. (*Symposium Queen's College*, Dundee, Scotland, D.C. Thomson and C. ed., 1960, 100-102.)

VON KAULLA (K.N.) and SWAN (H.). — Clotting deviations in man during cardiac bypass. Fibrinolysis and circulating anticoagulant. (*J. Thorac. Surg.*, 1958, *36, 4,* 519-533.)

Weiss (M.), Samama (M.), Yver (J.), Marchal (G.), Dubost (Ch.). — Les accidents fibrinolytiques observés au cours de la chirurgie à cœur ouvert. Communication au symposium sur « les accidents cataclysmiques de la fibrinolyse ». Hôpital Broussais, mai 1961. (*Sous presse dans hémostase.*)

Weiss (W.A.), Gilman (J.S.), Catenacci (A.J.) and Osterberg (A.E.). — Heparin neutralisation with polybren administered intravenously. (*J.A.M.A.*, 1958, *166*, 603-607.)

Variations in coagulat. on factors associated with extracorporeal circulation. (*Proc. Nat. Congr. Blood Transf.*, Rome, 1958, pp. 32-35. Basel, Karger, 1959.)

II. — CONCERNANT LE SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

Alkjaersig (N.), Fletcher (A.P.), Sherry (S.). — Mechanisme of clot lysis by plasmin. (*Fed. Proc.*, 1958, 17-(1)-2.)

Alkjaersig (N.), Fletcher (A.P.), Sherry (S.). — Acide A.ε.C. : an inhibitor of plasminogen activation. (*Journ. of biol. chem.*, vol. 239, n° 4, avril 1959.)

Astrup (T.), Mullertz (S.). — The fibrine plate method for estimating fibrinolytic activity. (*Arch. Bioch. Biophys.*, 1952, *40*, 346-451.)

Astrup (T.). — The activation of a proteolytic enzyme in blood by animal tissue. (*Biochem. Journ.*, 1951, *50*, 5.)

Astrup (T.). — Fibrinolysis and thrombolys. (*I. Conf. Int. Thromb. Embolies*, Bâle, 1954, C.R. p. 92.)

Beller (F.K.), Goessner (W.), Herrschlein (M.J.). — Tissue activator of the fibrinolytic system in placental tissue. (*Obst. Gyn.*, New-York, 1962, (20), 117.)

Biggs (R.), Mac Farlane (R.G.). — Human blood coagulation and its disorders. (*Scient. Publ. ed.*, Oxford-Blackwell, 1957, 1 vol., 476 p.)

Blix (S.). — The proactivator of the fibrinolytic system in human plasma. The quantitative determination and its clinical application. (*Acta Medica. Scand.*, 1962, vol. 171, *1*, 83-98.)

Bouvier (C.A.), Bang (U.), Cliffton (E.E.). — Une méthode d'évaluation différentielle de la thrombolyse *in vivo*. (*J. Suisse de Médecine*, 1960, n° 44 p. 1246.)

Clauss (von). — Dosage du fibrinogène par le temps de thrombine. (*Acta Haemat.*, 1957, *17*, 237.)

Christensen (L.R.), Mac Leod (C.M.). — A proteolytic enzyme of sérum : characterization activation and reaction with inhibitors.

Cocciola (E.), Ficherac, Ferranto (A.). — Proposta di un a modifica alla metodica thromboellastografica per la studia della fibrinolysi activata con streptochinase. (*Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1960, *36*, 23.)

Copley (A.L.), Niewiarowski (S.), Maréchal (J.). — A micromethod of euglobulin fibrinolysis in plasma of human subjets and small laboratory animals. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1959, *53*, 468.)

Dacie. — *Pratical hematol.*, 1956, p. 173.

Dausset (J.), Bergerot-Blondel (H.), Brecy (M.), Colin. — La réaction d'hémagglutination passive des hématies tannées et recouvertes d'extrait plaquettaire ou de fibrinogène et ses raports avec la fibrinolyse du caillot. (*Rev. franç. et Clin. Biol.*, 1956, vol. 1, 652.)

Derechin (M.). — « Paracoagulation ». Fibrinolitica nuevo-phenomeno-vinculado a la fibrinolysis. (*Prensa Med. Argentica, 40*, 2763, 953.)

Derrick (C.D.), Hervy (E.), Avenette (J.R.), Richard (M.), Peters, Kenneth (M.) and Brinkhous. — The hemorragic syndrome complicating extracorporeal shunting of blood, and experimental study of its pathogenesis. (*Thrombosis and diathésis hemorrhagica.*)

Downie (G.R.) and Cliffton (E.E.). — A method for assay of serum proteolytic activity. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, *71*, 138.)

Dubourg (G.), Trarieux (M.), Fontan (F.), Moulinier (J.), Bricaud (H.) et Broustet (P.). — La neutralisation de l'héparine par la protamine au décours des interventions sous circulatoires extra-corporelle. (*Rev. franç. d'études clin. et Biol.*, 1960, *5*, 691-696.)

Fearnley (R.), Balmorth (G.), Fearnley (E.). — Evidence of natural fibrinolytic rythm : with a simple method of measuring natural fibrinolysis. (*Clin. Sci.*, 1957, *16*, 645-650.)

Guest (M.M.), Celander (D.R.). — Assay of human plasma protéinase. (*Ann. J. Phisiol.*, 1956, *187*, 602.)

— Fibrinolytic potentiality of blood plasma. (*Fed. Proc.*, 1958, *17*, 63.)

Heuson (J.C.), Peers (W.), Tagnon (H.J.). — Fibrinolysis and hemorrhage : a new diagnosis and therapeutic approach. (*Blood*, 1958, *13*, 874.)

Hurt (R.), Perkins (H.A.), Osborn (J.J.) and Gerbode (F.). — The neutralization of heparin by protamine in extra corporeal circulation. (*Surgery*, 1956, *32*, 612.)

Hougie (C.). — Pratical considérations in the control of bleeding associated with extra corporeal circulation. (*Acta hemat.*, 1960, *24*, 130-134.)

Hougie (C.), Garrard (M.E.), Warren (W.D.), Darnmann (F.) and Muller (W.H. Fr.). — Coagulation problems relating to the use of the extracorporeal circulation in man. (*Proc. Seventh. Conf.* Blood transfusion. pp. 28-31.)

Ingram (C.C.). — Variations in the reaction between thrombin and fibrinogen and their effect on the prothrombin time. (*J. Clin. Pathol.*, 1955, *8*, 318-323.)

Kaulla (K.N. von). — Extraction of fibrinolytic enzyme from the blood. (*Nature*, 1949, *164*, 408.)

Kaulla (K.N. von), Murray (W.). — Studies of coagulation and fibrinolysis by new technic of continuons recording. (*Blood*, 1955, *10*, 362.)

Kaulla (K.N. von) and Schultz (R.L.). — Comparative studies of methods for evualating fibrinolytic phenomen in humans. (*J. Clin. Path.*, 1958, *29*, 104-112.)

Koller (F.). — Conception actuelle de la coagulation du sang. (*J. Physiol.*, 1961, *53*, 131.)

Kowalski (E.), Kopec (M.), Niewiarowski (S.). — An evaluation of the euglobulin method for the determination of fibrinolysis. (*J. Clin. Path.*, 1959, *12*, 215-218.)

Lassen (M.). — Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. (*Acta Physiol. Scand.*, 1953, *27*, 371-376.)

Luscher (E.F.), Kaser Glandzmann (R.). — A new method for the quantitative determination of fibrinolytic activities based on the use of fluorescent fibrin as a substrate. (*Vox Sang*, 1961, *6*, 116-119.)

Mc Farlane (R.G.). — Fibrinolysis following operation. (*Cancer*, 1937, *1*, 10-12.)

Malize (P.). — La fibrinolyse sanguine. Les états fibrinolytiques. (*Thèse* 1960.)

Marchal (G.), Samama (M.), Leroux (M.E.) et Prost (R.J.). — Tests directs d'exploration de la fonction thrombodynamique des plaquettes. (*Rev. franç. et Clin. et Biol.*, 1961, 6, 68-71.)

Milstone (H.). — A factor in normal human blood which participates in streptococcal fibrinolysis. (*Journ. Immunol.*, 1941, *42*, 109.)

Monany (Buckell). — The effect of citrate on euglobulin methods of estimating fibrinolytic activity. (*J. Clin. Path.*, 1958, *11*, 403.)

Mullertz (S.), Lassen (M.). — An activator system in blood indispensable for formation of plasmin by streptokinase. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, *82*, 264.)

Niewiarowski (S.). — Adsorption des facteurs du système fibrinolytique par la bentonite. (*Path. Biol.*, 1959, n° 23-24, vol. 7, 2557-2565.)

Niewiarowski (S.), Kowalski (E.). — Antithrombin formation during proteolysis of fibrinogen. (*6e Congr. Europ. Soc. Hematol.*, Copenhague, 1957, in/B.S., *20*, 243-277.)

Niewiarowski (S.), Latallo (Z.), Stachurska (S.). — Apparition d'un inhibiteur de la thromboplasmatinoformation au cours de la protéolyse du fibrinogène. (*Rev. Hemat.*, 1959, *14*, (2)-118.)

Paleirac. — Test à la streptokinase. (*Le sang,* 1959, *30,* 1, 6, 9.)

Raby (C.), Happert (J.L.), Mattei (P.), Cornu (C.), Perrot (H.), Servelle (M.). — Surveillance per-opératoire de l'hémostase biologique et contrôle d'une efficace neutralisation de l'héparine par la protamine au cours des interventions avec circulation extra-corporelle. (*Path. Biol.,* 1961, *9,* 3-4, 315-324.)

Remmert (L.E.), Cohen (P.P.). — Partial purification and properties of proteolytic enzyme of human serum. (*J. Biol. Chem.,* 1949, *181,* 431-447.)

Samama (M.) et Yver (J.). — Le rôle du biologiste au cours des fibrinolyses hémorragiques. (*Le pharmacien Biologiste,* 1961, 2-22, 451-456.)

Sharp (A.A.), Howie (B.), Biggs (R.), Methuen (D.T.). — Defibrination syndrome in pregnancy. Value of various diagnostic tests.

Schuptz (F.H.). — Dosage du fibrinogène par la coagulation et la chaleur. (*Acta-hépatol.,* 1955, *3,* 306.)

Sherry (R.I.), Lindemeyer, Fletcher (A.P.), Alkaersig (N.). — Studies on enhanced fibrinolytic activity in man. (*J. Clin. Invest.,* 1959, *38,* 810-822.)

Tillett (W.S.), Garnefi (R.L.). — The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. (*Journ. Exp. Med.,* 1933, *58,* 485.)

Todd (A.S.). — The tissue activator of plasminogen and thrombosis. (*Symposium Queen's College.*) Dundee Scotland D.C. Thomson and C. ed., 1960, p. 25-31.

Troll (W.), Sherry (S.) and Wachman (J.). — The action of plasmin on synthetic substrates. (*J. Biol. Chem.,* 1954, *208,* 85-93.)

Vecchietti (G.). — Studio thromboelastografico delle fibrinolisi. (*Symposium de Pavie,* 24 octobre 1954.)

TABLE DES MATIÈRES

Chapitre I. — Historique de la circulation extra-corporelle et de ses accidents hémorragiques 11

Chapitre II. — Protocole opératoire. Protocole des prélèvements. Choix des malades. Répartition des cas traités 14

Chapitre III. — Analyse de la littérature concernant les hémorragies en chirurgie cardiaque 19

Chapitre IV. — Rappel de la physiologie de la fibrinolyse 25

Chapitre V. — Dépistage biologique de la fibrinolyse. Les principales techniques 30

Chapitre VI. — Résultats 45

— *Sur le plan biologique* 45

— *Sur le plan clinique : les accidents hémorragiques* 64

Chapitre VII. — Déterminisme de ces fibrinolyses 71

Chapitre VIII. — Attitude thérapeutique proposée 74

Conclusion 77

Annexe technique. — Techniques particulières utilisées au cours de cette enquête 81

Bibliographie 87

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, Rue Deparcieux, Paris XIV[e]